CYCLOSPORIN IN KOMBINATION MIT KLEINEN DOSEN VON METHYLPREDNISOLON ALS IMMUNSUPPRESSIVE BASISTHERAPIE NACH NIERENTRANSPLANTATION

KLAUS-PETER GÜNTHER

Aus der Transplantationsmedizin [illegible] Prof. Dr. [illegible]
der Abteilung [illegible] Pathologie am
Klinikum Großhadern [illegible] Prof. Dr. [illegible]
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

CYCLOSPORIN IN KOMBINATION MIT ALTERNATIVEN GEBRAUCH VON METHYLPREDNISOLON ALS IMMUNOPPRESSIVE BEHANDLUNGSMITTEL NACH NIEREN-TRANSPLANTATION

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus-Peter Günther
aus
Mustenstall
1988

Aus dem Transplantationszentrum (Leiter: Prof. Dr.W. Land)
der chirurgischen Klinik und Poliklinik am
Klinikum Großhadern (Direktor: Prof. Dr. G. Heberer),
Ludwig-Maximilians-Universität München.

CYCLOSPORIN IN KOMBINATION MIT KLEINEN DOSEN VON METHYLPREDNISOLON ALS IMMUNSUPPRESSIVE BASISTHERAPIE NACH NIERENTRANSPLANTATION.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus-Peter Günther
aus
Martinszell
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Land
Mitberichterstatter:	1. Prof. Dr. med. G. Ruckdeschel 2. Prof. Dr. med. G. Heberer
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	13.11.1986

INHALT

Seite

A. EINLEITUNG 1

B. METHODIK 5

I. Cyclosporin-Gruppe 5

1. Patienten 5

2. Basisimmunsuppression 7

3. Diagnostik und Therapie von Abstoßungskrisen 8

4. Konversion 10

II. Kontrollgruppe 13

1. Patienten 13

2. Basisimmunsuppression 15

3. Diagnostik und Therapie von Abstoßungskrisen 16

C. ERGEBNISSE

I. Transplantat- und Patientenüberleben 17

1. Gesamtergebnisse bei Erst- und Mehrfachtransplantationen 17

2. Transplantatüberleben in Abhängigkeit von

a) der kalten Ischämiedauer 25

b) der Übereinstimmung von HLA-Typisierung bei Spender und Empfänger 30

c) der Anzahl präoperativer Bluttransfusionen 33

II. Konversion zwischen Cyclosporin und konventioneller Therapie 36

III. Auftreten von Nebenwirkungen 42

Seite

D. DISKUSSION 48

I. Vergleich der Ergebnisse in Cyclosporin- und Kontrollgruppe 48

1. Gesamtergebnisse 48

2. Cyclosporin bei Patienten mit postoperativer Oligoanurie 52

3. Einfluß von HLA-Mismatch-Grad 56

4. Einfluß von präoperativen Bluttransfusionen 60

II. Bedeutung der Konversion 63

III. Klinische Nebenwirkungen und Dosierung von Cyclosporin 70

E. ZUSAMMENFASSUNG 84

F. LITERATURVERZEICHNIS 87

A. EINLEITUNG

Im Jahr 1970 isolierten schweizer Wissenschaftler aus Bodenproben von einer Hochebene in Südnorwegen einen Pilz (Tolypocladium inflatum Gams), der fungostatische Metaboliten produzierte.
Da man die interessante Beobachtung machte, daß die fungostatische Aktivität nur mit einer ungewöhnlich niedrigen Toxizität einherging, wurden die Metaboliten in ein pharmakologisches Screening-Programm aufgenommen.

Im Verlauf dieser Tests entdeckte J.F.BOREL (5) die immunsuppressiven Eigenschaften der Substanzen, und nachdem es 1974 gelungen war, aus der ursprünglichen Zweikomponentenmischung Cyclosporin (CyA) zu isolieren, begann er mit in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen.
Kurz darauf konnten PETCHER et al. (44) mit Hilfe von Röntgenstrukturanalyse und chemischem Abbau die Struktur von Cyclosporin aufklären: Es handelt sich um ein aus 11 Aminosäuren bestehendes cyclisches Peptid mit einem Molekulargewicht von 1 203.

Aus seinen weiteren Untersuchungen, vor allem den Toxizitätsstudien an Ratten und Affen, konnte BOREL folgende Schlüsse ziehen (4):

1. CyA weist eine Selektivität für Lymphozyten auf; hauptsächlich für T-Helferzellen (vielleicht auch T-Suppressorzellen).

2. Es ist in immunsuppressiven Dosen eindeutig nicht myelotoxisch.

...

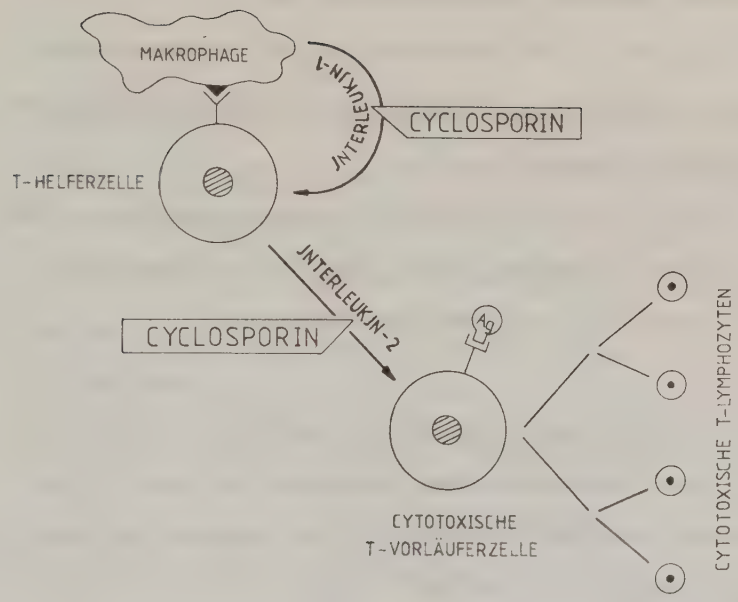
3. Die immunsuppressive Wirkung betrifft sowohl die humorale als die zellvermittelte Immunität.

4. CyA hemmt die Induktionsphase der Lymphzellproliferation. Es wirkt auf die frühe mitogene Auslösung, greift in die Mitose selbst aber nicht ein.

5. CyA ist nicht lymphozytotoxisch und seine Wirkung ist reversibel.

Bei darauffolgenden in-vitro-Untersuchungen konnte noch genauer gezeigt werden, daß die Wirkung von Cyclosporin auf einer Hemmung der Freisetzung von Interleukin-2 aus T-Helferzellen sowie auf einer indirekten Hemmung der Interleukin-1-Freisetzung aus Makrophagen beruht (6).
Denn die Ausreifung cytotoxischer T-Lymphozyten - als Hauptantwort auf ein allogenes Organtransplantat - benötigt sowohl den Kontakt mit dem Antigen als auch den löslichen Zellfaktor Interleukin-2, und dieser wird von T-Helferzellen unter Interleukin-1-Stimulation gebildet. (Siehe Abb. 1). Cyclosporin greift also in einer relativ frühen Phase der Immunantwort ein.

Abb.1: Schematische Darstellung der T-Zellaktivierung (Mod. nach WAGNER et al. (56))



Obwohl diese Daten mit den meisten in-vivo-Ergebnissen in Einklang stehen, ist bislang ungeklärt, ob Cyclosporin beim Menschen ebenso wirkt, wie in dieser - anhand von in-vitro-Experimenten gewonnenen - Modellvorstellung.

Trotzdem begannen R.Y.CALNE (8) bei der klinischen Transplantation von Leichennieren und R.POWLES (46) bei Knochenmarkstransplantation als erste im Mai 1978 mit dem klinischen Einsatz von Cyclosporin.

...

Darauf folgte dann eine europäische multizentrische Studie (50), in der ebenfalls die Anwendung von CyA als Monotherapie nach Nierentransplantation untersucht werden sollte.
Am Transplantationszentrum München, das 1981 an dieser Studie teilnahm, warfen die guten Ergebnisse der Cyclosporin-Monotherapie folgende Fragestellung auf:
Hat eventuell auch eine Kombination des neuen Immunsuppressivums mit geringen Steroiddosen bessere Resultate zur Folge als die bis dahin durchgeführte Azathioprin-Behandlung?

Mit Hilfe dieser Arbeit, der eine exakte Beobachtung der transplantierten Patienten sowohl in der stationären Phase als auch während der ambulanten Nachbehandlungszeit zugrundeliegt, soll diese Aufgabenstellung beantwortet werden.

B. M E T H O D I K

I. CYCLOSPORIN-GRUPPE

1. Patienten

Vom 01.03.82 bis zum 31.03.83 wurden am Transplantationszentrum München 134 Patienten in einer konsekutiven Serie ohne irgendwelche Ausschlußkriterien nach allogener (Leichen-)Nierentransplantation mit Cyclosporin und kleinen Dosen Methylprednisolon behandelt.

Es waren dabei

110 Erst -Transplantationen
20 Zweit-Transplantationen
4 Dritt-Transplantationen

durchgeführt worden und das Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Transplantation durchschnittlich 35,6 Jahre (9-60 Jahre). Dabei war im Mittel eine präoperative Dialysezeit von 3,8 Jahren vorausgegangen (sh. auch Tab. 5).

Eine zuverlässige Aussage über die Zusammensetzung der Grunderkrankungen bei unseren niereninsuffizienten Patienten dürfte kaum möglich sein; denn die Diagnosen sind nur in einem sehr geringen Teil der Fälle histologisch gesichert worden. Dennoch kann man davon ausgehen, daß in erster Linie chronische Glomerulo- und Pyelonephritiden, polycystische Nierenerkrankungen sowie angeborene und erworbene Nieren-Harnwegs-Mißbildungen zum terminalen Nierenversagen führten.

...

28 Patienten (21 %) waren zum Zeitpunkt der Transplantation Australia-Antigen-positiv und 12 (9 %) hatten mehr als 50 % präformierte Antikörper. Die Kriterien der HLA-Selektion* wurden berücksichtigt, obwohl man in Fällen klinischer Dringlichkeit nicht immer eine optimale Übereinstimmung der Spender- und Empfängertypisierung anstrebte. So betrugen der durchschnittliche HLA-AB mismatch-Grad 2,59 und der HLA-DR mismatch-Grad 0,68. (mismatch-Grad = Anzahl der nicht übereinstimmenden Gewebsantigene bei Spender und Empfänger).

Die aus immunologischen Gründen übliche Gabe von 3 präoperativen Bluttransfusionen wurde wegen klinischer Problematik und ausgetragener Schwangerschaften nicht immer exakt durchgeführt und so erhielten

1 Bluttransfusion:	7 Patienten
2 Transfusionen:	6 Patienten
3 Transfusionen:	48 Patienten
mehr als 3 Transfusionen:	73 Patienten

(die intraoperativ bei der Transplantation gegebenen Konserven sind hierin nicht enthalten).

Die Betreuung der Patienten nach dem stationären Aufenthalt erfolgte bei komplikationslosem Verlauf ambulant im Rahmen von monatlichen Nachsorgeuntersuchungen.

---

*In allen Fällen einer Explantation am eigenen Zentrum wurden die HLA-Typisierung sowie die Kreuzproben (Spendermilz mit Empfängerserum) am Institut für Gewebetypisierung der Universität München (Direktor Prof. Dr. E. Albert) durchgeführt. Bei einer andernorts durchgeführten Explantation wurden Typisierung und Kreuzprobenergebnisse der dortigen Zentren übernommen.

Dabei befanden sich zum Zeitpunkt der Ergebnisauswertung 109 Patienten im 3. - 12. Monat nach Transplantation und 25 Patienten wurden weniger als 3 Monate beobachtet.

2. Basis-Immunsuppression

Alle Patienten erhielten einmalig intraoperativ 500 mg Methylprednisolon* i.v. und Cyclosporin** entweder präoperativ in einer Dosis von 17 mg/kgKG oral oder intraoperativ 4 mg/kgKG i.v. Nach Transplantation wurde Methylprednisolon (MP) in einer Dosis von 8 mg/die oral*** über den gesamten Beobachtungszeitraum verabreicht und beim Cyclosporin (CyA) wurde die tägliche orale Gabe von anfangs 15 mg/kgKG monatlich um etwa 2 mg/kgKG bis auf eine Erhaltungsdosis von 6-7 mg/kgKG im 4. Monat reduziert (sh. Tab. 1).

---

* Urbason^{R} solubile forte (Fa. Höchst, Frankfurt)

** Sandimmun^{R} (Fa. Sandoz, Basel)

*** Urbason^{R} (Fa. Höchst, Frankfurt)

		CYCLOSPORIN	METHYLPREDNISOLON
einmalig prä- bzw.intra-op.		17mg/kgKG oral bzw. 4mg/kgKG i.v.	500 mg i.v.
post-operativ	1.Monat	tägl.15mg/kgKG oral	täglich 8mg oral (Erhaltungsdosis)
	2.Monat	(schrittweise Reduktion um 2mg/kgKG)	"
	3.Monat		"
	4.Monat	täglich 6-7mg/kgKG orale Erhaltungs-dosis	"
	etc.		"

Tabelle 1: Basis-Immunsuppression nach Nierentransplantation in der Cyclosporin-Gruppe (kgKG=kg Körpergewicht)

Obwohl dieses Therapieschema immer den klinischen Erfordernissen angepaßt und deshalb manchmal leicht modifiziert werden mußte, lag die angestrebte Erhaltungsdosis der immunsuppressiven Medikamente bei täglich 6-7 mg/kgKG Cyclosporin und 8 mg Methylprednisolon.

Die Patienten wurden in der Handhabung beider Medikamente unterwiesen und nahmen sie selbständig ein.

3. Diagnostik und Therapie von Abstoßungskrisen

In der Routine-Diagnostik von Abstoßungsreaktionen standen folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

- Klinische Symptomatik (Transplantatschmerz und -vergrößerung, Diureserückgang und Temperaturanstieg)

- Laboruntersuchungen (Anstieg bzw. ausbleib. Abfall des Serum-Kreatinin)*
- Feinnadelbiopsie und Feinnadelaspirationszytologie **
  (Beschrieben von P.HÄYRY (23) und C.HAMMER (26)
- Nierenbiopsie (erst ab 2. Abstoßungskrise)
- Sonographie, Perfusionsszintigraphie (DTPA), Angiographie und Isotopennephrogramm (ING)

Zur Therapie von Abstoßungskrisen wurde nach folgendem Schema (sh. auch Tab. 2) vorgegangen:

Bei der 1. Abstoßungskrise (AK) erhielten die Patienten 3 Tage lang 500 mg Methylprednisolon i.v./die. Die 2. und 3. AK bzw. ein Fortbestehen der ersten wurde mit 125 mg MP i.v./die und ALG-/ATG-Gabe (nach Randomisierung innerhalb einer Studie ***) über jeweils maximal 7 Tage behandelt. Das Auftreten einer 4. AK (bzw. Fortbestehen der vorherigen) führte in den meisten Fällen zur Umstellung von Cyclosporin auf Azathioprin (siehe I.4.) unter 7-tägigem ALG-/ATG-"Schutz".

---

* Sämtliche Laborparameter in dieser Studie wurden im Rahmen von Routineuntersuchungen am Institut für klinische Chemie (Direktor Prof. Dr. M. Knedel) im Klinikum Großhadern bestimmt.

** Die Auswertung der genannten Untersuchungen erfolgte am Institut für chirurgische Forschung der Universität München (Direktor Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel)

*** Randomisierung in Gruppe A: ALG v.Pferd (Fa.Merieux), tägl.7mg/kgKG
B: ALG v.Kaninchen ("), tägl.2,5 "
C: ATG v. " (Fa.Fresenius), tägl. 4 "
D: ALG v.Pferd (Fa.Behring), tägl. 25 "

...

Abstoßungs-krise	METHYL-PREDNISOLON	ALG/ATG	SONSTIGES
1.	3x500 mg	---	---
2./3.	7x125 mg	7xALG/ATG	---
4.	---	7xALG/ATG	Konversion
weitere	bis maximal ges. 3,5 g	bis maximal 21 Tagesdos.	evtl. Rekonversion

Tabelle 2: Behandlung von Abstossungskrisen in der Cyclosporin-Gruppe

Obwohl auch dieses Schema im Einzelfall Abänderungen unterworfen war (bei zusätzlichen Infektionen etc.), überschritt die im Rahmen mehrerer Abstoßungstherapien insgesamt gegebene MP-Dosis nicht den Grenzwert von 3,5 g und es wurden auch nicht mehr als 21 Dosen ALG/ATG verabreicht.

4. Konversion

Ein Abbruch der Cyclosporin-Therapie und eine Umstellung auf die konventionelle Immunsuppression mit Azathioprin wurde bei insgesamt 23 von den 134 Patienten vorgenommen.

Dafür waren die folgenden Indikationen gegeben:

- Konversionsstudie:

  Weil zu Beginn der Therapie mit CyA das Medikament nur begrenzt verfügbar schien, war geplant, im Rahmen einer prospektiven und randomisierten Studie zu untersuchen, ob die zeitlich begrenzte Gabe nach Transplantation schon eine Verbesserung der Ergebnisse zur Folge hätte.

...

Dazu wurden zunächst 9 Patienten im Alter von 18 bis 50 Jahren aus einer Serie von 18 konsekutiv transplantierten bei guter Nierenfunktion (Krea < 2,5mg%) jeweils 3 Monate nach Transplantation von CyA auf Azathioprin umgestellt.

- Wiederholte unbeherrschbare Abstoßungskrisen:

  11 Patienten im Alter von 13 bis 57 Jahren (7 Erst-, 4 Zweittransplantationen) wurden beim Auftreten einer 4.AK oder beim Fortbestehen der vorigen, unter CyA-Therapie nicht beherrschbaren Abstoßung, auf Azathioprin umgestellt (2.-5.Mo.nach Trpl).

- Cyclosporin-Nephrotoxizität:

  Da man die potentiell tubulusschädigende Wirkung von Cyclosporin bereits kannte (8, 28, 46), wurden 3 Patienten (31-47 Jahre, 2 Erst-, 1 Zweit-Trpl.) konvertiert, bei denen histologisch die Schädigung gesichert war und deren mangelnde Transplantatfunktion (Serum-Kreatinin > 4,0mg%) sich auch durch vorzeitige Reduktion des Medikamentes nicht gebessert hatte.

  Als Cyclosporin-induzierte morphologisch nachweisbare Nieren-Transplantatveränderungen können nach M.J.MIHATSCH (36) gelten:

  Megamitochondrien

  Homogene Vakuolisierung des Tubulusepithels

  Mikroverkalkungen (dystrophe Verkalk. v. Einzelzellnekrosen)

  Vaskulopathie (Nekrosen v. Arteriolen ohne Infiltration)

...

Unabhängig davon, welche Indikation die Konversion notwendig machte, verlief die Art der Umstellung immer gleich (Tab. 3): Im Sinne einer "Überlappung" wurde Cyclosporin täglich reduziert und die Azathioprin-Dosis von 1,0 mg/kgKG auf 2,0 - 2,5 mg/kgKG und Tag gesteigert, während die Patienten weiter unverändert 8 mg Methylprednisolon pro die einnahmen. Dabei war die Konversion meist von einem 7-tägigen ALG/ATG - Zyklus begleitet.

TAG	CYCLOSPORIN (mg/kgKG)	AZATHIOPRIN (mg/kgKG	MP (mg)
1	11	1,00	8
2	9	1,00	8
3	7	1,25	8
4	--	1,50	8
5	--	2,00	8
6	--	2,00-2,50	8

Tabelle 3: Therapieplan zur Durchführung der Konversion von Cyclosporin auf Azathioprin

Wenn aus irgendeinem Grund (z.B. Weiterbestehen der Abstoßungskrise) die Rekonversion von Azathioprin auf Cyclosporin notwendig war, wurde nach einem ähnlichen Schema - jedoch mit dreitägig auf 40 mg erhöhtem Methylprednisolon - verfahren (Tab. 4).

...

TAG	CYCLOSPORIN (mg/kgKG)	AZATHIOPRIN (mg/kgKG)	MP (mg)
1	11	1,50	40
2	11	1,00	40
3	11	1,00	40
4	9	----	8
5	9	----	8
6	9	----	8

Tabelle 4: Therapieplan zur Rekonversion von Azathioprin auf Cyclosporin.

II KONTROLLGRUPPE

1. Patienten

Als historische Kontrollgruppe wurden 88 Patienten verwendet, die in einer konsekutiven Serie ohne Ausschlußkriterien vom 01.02.81 bis zum 28.02.82 allogene (Leichen-)Nierentransplantate erhalten hatten und mit Azathioprin als Basisimmunsuppressivum behandelt worden waren.

Erst-Transplantationen: 77

Zweit- " : 11

Dritt- " : keine

Das Alter der Patienten betrug durchschnittlich 36,6 Jahre (10 - 58 J.) und die präoperative Dialysezeit 3,04 Jahre.

...

Für die Grunderkrankungen trifft das bereits in der Cyclosporin-Gruppe Gesagte zu, daß nämlich eine exakte Aussage kaum möglich ist.

Australia-Ag-positiv waren zum Zeitpunkt der Transplantation 16 von 88 Patienten (18,2%) und 9 (10,2%) hatten präformierte Antikörper von mehr als 50 %.

Der durchschnittliche mismatch-Grad betrug für den AB-Locus 2,12 und für den DR-Locus 0,98.

Die Anzahl präoperativ gegebener Bluttransfusionen ist ähnlich der in der Cyclosporin-Gruppe:

1 Bluttransfusion:	2 Patienten
2 Transfusionen:	4 Patienten
3 Transfusionen:	46 Patienten
mehr als 3 Transfusionen:	36 Patienten

Da die Kontrollgruppe historisch ausgewählt ist, konnten auch alle 88 Patienten mindestens 12 Monate beobachtet werden.

Wie Tabelle 5, die diese Fakten nochmals enthält, zeigt, besteht in den genannten Punkten kein wesentlicher Unterschied zwischen der Cyclosporin- und der Kontrollgruppe. Beide Kollektive sind also hinsichtlich ihrer Transplantatüberlebenszeiten sehr gut vergleichbar.

...

	CyA-GRUPPE	KONTROLLGRUPPE
Patienten (1./2./3.Trpl.)	134 (110/20/4)	88 (77/11/0)
Alter	9 - 60 Jahre $\bar{x}$=35,6 (SDEV=12,2)	10 - 58 Jahre $\bar{x}$=36,6 (SDEV=12,3)
Dialysedauer prä-operativ	$\bar{x}$=3,79 Jahre (SDEV=3,16)	$\bar{x}$=3,04 Jahre (SDEV=2,23)
Australia-Ag positive	28 (20,9%)	16 (18,2%)
Durchschnittl. HLA-mismatch-Grad	AB:2,59(SDEV=1,92) DR:0,68(SDEV=0,66)	AB:2,12(SDEV=1,01) DR:0,98(SDEV=0,60)
Pat. mit mehr als 50 % präf.Antikörper	12 (9,0%)	9 (10,2%)

Tabelle 5: Tabellarische Zusammenfassung der Ausgangsdaten in den beiden zu vergleichenden Gruppen

($\bar{x}$ = Mittelwert, SDEV = Standardabweichung)

2. Basis-Immunsuppression

Alle Patienten erhielten anfangs 5 mg/kgKG Azathioprin* täglich oral; und in einer vorsichtigen Reduktion, die wegen der knochenmarksdepressiven Wirkung des Medikaments erforderlich war und mit besonderem Augenmerk auf die Leukozyten erfolgte, ging man langsam auf 2-2,5mg/kgKG tägliche Erhaltungsdosis zurück.
Daneben bestand die Immunsuppression aus Methylprednisolon. Davon wurden einmalig intraoperativ 500mg i.v. gegeben und innerhalb des 1. Monats reduzierte man von 100mg/die der ersten postoperativen Tage auf 30 mg/die orale Erhaltungsdosis.

---

* Imurek^{R} (Deutsche Wellcome GmbH, Burgwedel)

...

3. Diagnostik und Therapie von Abstoßungskrisen

Im wesentlichen standen die gleichen diagnostischen Möglichkeiten wie in der Cyclosporin-Gruppe (siehe I.3.) zur Verfügung. Die Therapie jedoch war eine etwas andere; denn sie bestand aus einheitlich 10-tägiger Gabe von ALG* in der Dosis von i.v. 40 mg/kgKG.

Zusätzlich wurden täglich 250 - 500 mg Methylprednisolon als Bolusinjektion verabreicht, die im Rahmen mehrerer Abstoßungsbehandlungen insgesamt gegebene Methylprednisolon-Menge durfte aber 6 g nicht überschreiten.

---

* Antilymphozytenglobulin vom Pferd (Fa. Behring, Marburg)

C. ERGEBNISSE

I. TRANSPLANTAT- UND PATIENTENÜBERLEBEN

1. Gesamtergebnisse bei Erst- und Mehrfachtransplantationen

Die Berechnung des Transplantatüberlebens erfolgte nur für die ersten 12 Monate nach Transplantation, da in der CyA - Gruppe derzeit nur eine zu geringe Anzahl von Patienten länger als ein Jahr beobachtet wird. Deshalb auch mußte in dieser Gruppe die statistische Transplantat-Überlebenswahrscheinlichkeit mit Hilfe der von CUTLER und EDERER erstellten Sterbetafeln angenommen werden.
Im Gegensatz dazu sind in der Kontrollgruppe alle Patienten 1 Jahr beobachtet worden und deshalb konnte man hier das tatsächliche Transplantatüberleben zum Vergleich heranziehen.

- Ersttransplantationen:

  In der Cyclosporin-Gruppe (n=110) sind 4 Patienten mit funktionierendem Transplantat verstorben (Ursache s. "Patientenüberleben") und 14 immunologische Transplantatverluste mußten hingenommen werden. Der Grund dafür war in 4 Fällen eine akute humoralvaskuläre Abstoßung im 1., 2., 3. und 4. Monat nach Transplantation und in 10 Fällen zelluläre/chron. vaskuläre Abstoßungen, verteilt auf den 2. - 10. Monat nach Transplantation. (Als Datum des Transplantatverlustes wurde dabei immer der Beginn der chronischen Hämodialyse gewertet, da nicht in allen Fällen eine sofortige Transplantatentfernung

erfolgte). 3 Patienten verloren ihr Transplantat aus nicht-immunologischen Gründen, 2 davon an einer Nierenvenenthrombose jeweils im 1. Monat und 1 im 9. Monat wegen nicht beherrschbarem Hypertonus, der sich aufgrund einer inoperablen arteriellen Stenose bei kindlicher Spenderniere entwikkelte.

In der Kontrollgruppe (77 Ersttransplantationen) verstarben ebenfalls 4 Patienten mit funktionierendem Transplantat und 28 Patienten verloren ihr Transplantat aus immunologischen Gründen. Davon waren 7 akute humoral-vaskuläre Abstossungen 1,1,1,1,1,2,10 Monate nach Transplantation und 21 zelluläre/chronisch vaskuläre Abstoßungen vom 1. - 8. Monat. Es waren auch 5 nichtimmunologische Transplantatverluste zu verzeichnen: Davon 3 Nierenvenenthrombosen im 1. Monat und 1 Pyonephrose ebenfalls im 1. Monat nach Transplantation. 1 Nieren-Carcinom, das zum Zeitpunkt der Transplantation noch nicht bekannt war, zwang zum Absetzen der Immunsuppression und führte zum Organverlust im 2.Monat.

...

	CyA-GRUPPE (n=110)	KONTROLLE (n=77)
verstorben mit funkt.Transplantat	4	4
Immunologische Transpl.verluste	14	28
Nicht-immunolog. Transpl.verluste	3	5

Tabelle 6: Transplantatverluste nach Erst-Nierentransplantation in der Cyclosporin-Gruppe (bis 31.03.83) und der Kontrollgruppe.

Aus diesen Angaben läßt sich eine statistische 1-Jahres-Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit nach Ersttransplantation von 68 % in der CyA-Gruppe und von 52 % in der Kontrollgruppe berechnen (sh. Abb. 2). Die Differenz von 16 % ist statistisch signifikant.

...

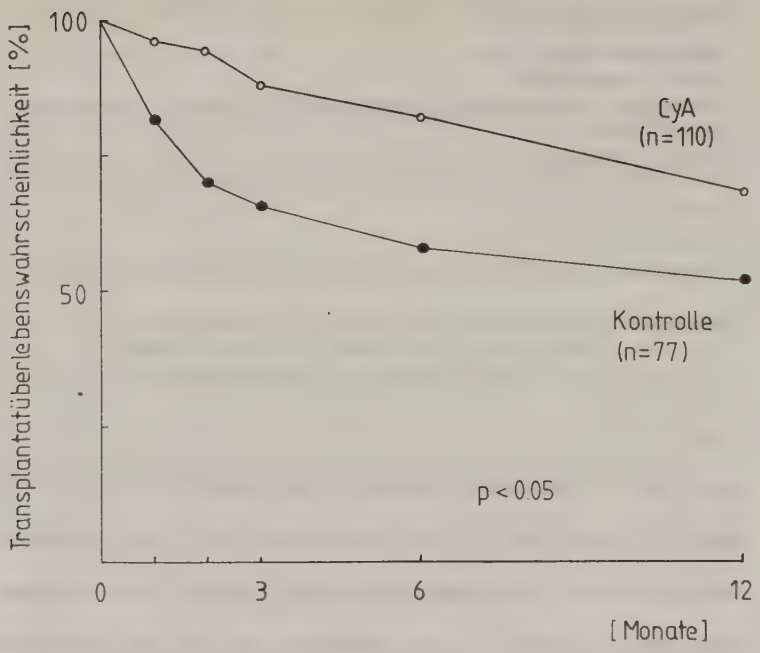


Abbildung 2: Transplantatüberleben nach Erst-Nierentransplantation. Vergleich zwischen CyA-Gruppe und konventionell behandelter Kontrollgruppe.

- Zweit- und Drittransplantation:

In der Cyclosporin-Gruppe (n=24) mußten nur 6 Transplantatverluste hingenommen werden und alle waren immunologischer Art: 3 akute humoral-vaskuläre Abstoßungen im 1., 1. und 3. Monat nach Transplantation und 3 zelluläre/chron.vaskuläre Abstoßungen im 2., 3. und 4. Monat.

In der Kontrollgruppe (n=11) verloren ebenfalls 6 Patienten ihr Transplantat aus immunologischen Gründen (2 akute humorale Ab-

...

stoßungen im 1. Monat und 4 zelluläre/chron.vaskuläre im 1., 1., 8., 8. Monat nach der Transplantation). Der einzige nicht-immunologische Transplantatverlust war eine Nierenvenenthrombose im 1. Monat.

Aus den in Tab. 7 nochmals zusammengefaßten Ergebnissen nach Zweit- und Drittransplantation ergibt sich eine errechnete 1-Jahres-Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit von 72 % in der CyA-Gruppe und 37 % in der Kontrollgruppe. Die Differenz von 35 % ist statistisch signifikant.

	CyA-GRUPPE (n=24)	KONTROLLE (n=11)
verstorben mit funkt.Transplantat	Ø	Ø
Immunologische Transpl.verluste	6	6
Nicht-immunolog. Transpl.verluste	Ø	1

Tabelle 7: Transplantatverluste nach Zweit- und Dritt-Nierentransplantation in der Cyclosporingruppe (bis 31.03.82) und der Kontrollgruppe.

...

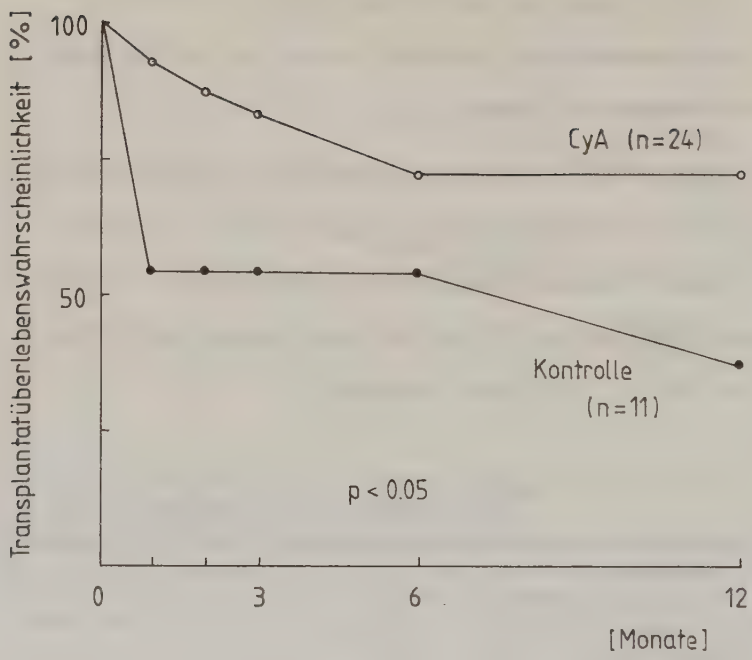


Abbildung 3: Transplantatüberleben nach Zweit- und Dritt-Nierentransplantation. Vergleich zwischen CyA-Gruppe und Kontrollgruppe.

Errechnet man aus diesen Ergebnissen das statistische 1-Jahres-Gesamt-Transplantatüberleben nach Erst-, Zweit- und Drittrans - plantation, so ergibt sich mit genau 50 % in der Kontrollgruppe und 69 % in der CyA-Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied von nahezu 20 %. (Siehe Abb. 4)

...

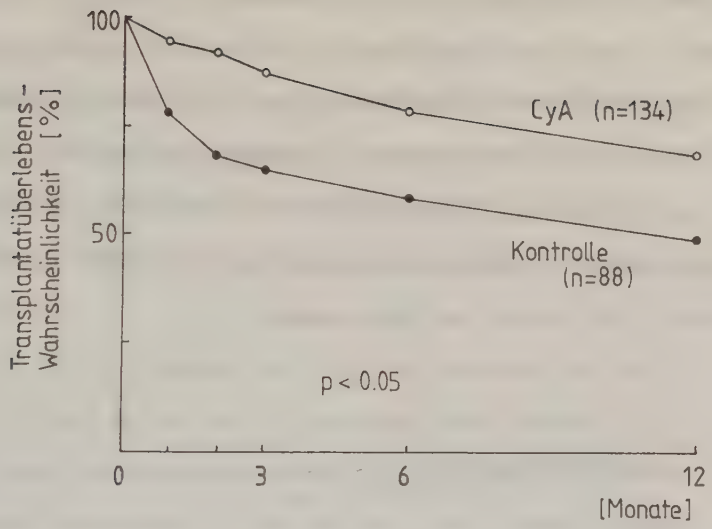


Abbildung 4: Transplantatüberleben nach 1./2./3. Transplantation in CyA-Gruppe und Kontrollgruppe

- Patientenüberleben:

In diese Statistik gehen nur Patienten ein, die entweder bei guter Transplantatfunktion oder im Zeitraum von 6 Monaten nach Transplantatentfernung bzw. Dialysebeginn verstorben sind. Dabei traten in der CyA-Gruppe 5 Todesfälle auf, alle nach Erst-Transplantation. Von den 4 Patienten, die mit funktionierendem Transplantat verstarben, lag in 2 Fällen die Ursache bei akutem Herzversagen im 1. und 3. Monat nach Transplantation, und in den anderen 2 Fällen bei Sepsis nach Pneumonie im 5. bzw. bei intrazerebraler Hämorrhagie im 1. postoperativen Monat. 1 Patient starb 6 Monate nach durchgeführter Transplan-

...

tatentfernung an akutem Herzversagen.

In der Kontrollgruppe verstarben insgesamt 8 Patienten (7 nach Erst-, 1 nach Zweittransplantation). Davon 4 mit funktionierendem Transplantat: 1 akutes Herzversagen im 5. Monat, 1 Selbstmord im 2. Monat und 2 Patienten mit Sepsis nach Pneumonie im 1. und 3. Monat nach Transplantation. Die Ursache der 4 Todesfälle nach Transplantatentfernung war bei allen akutes Herzversagen 1,2,3,3 Monate nach Dialysebeginn.

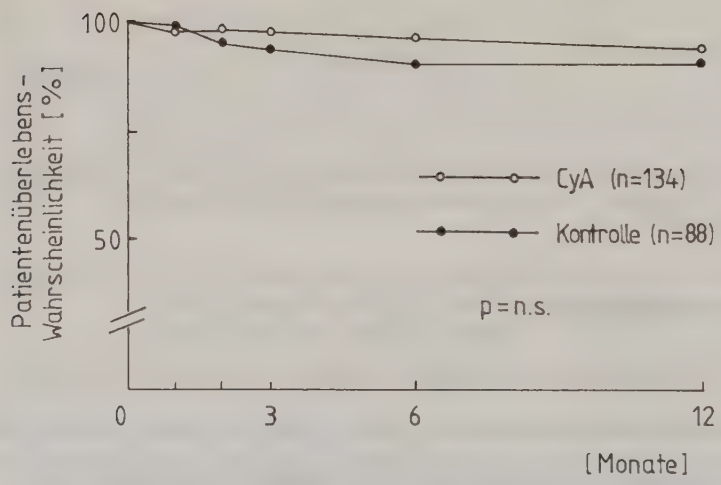


Abbildung 5: Patientenüberleben nach 1./2./3. Transplantation. Vergleich zwischen CyA-Gruppe und Kontrollgruppe.

Zwischen den errechneten 1-Jahres-Patientenüberleben von 94 % in der Cyclosporin-Gruppe und 91 % in der konventionell behandelten Gruppe (s.Abb.5) ist kein signifikanter Unterschied festzustellen.

...

2. a. Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der kalten Ischämiedauer

Ebenfalls untersucht wurde die Inzidenz postoperativer Oligoanurie mit Dialysepflichtigkeit (=primär nicht funktionierende Nieren, "ATN-Nieren") in Abhängigkeit von der Dauer der kalten Ischämiezeit und deren Auswirkung auf das Transplantatüberleben.

Unter "kalter Ischämiedauer" wird die Zeitspanne von der Unterbrechung der renalen Blutversorgung beim Spender bis zur Freigabe der Blutzirkulation im Empfängersitus nach Anastomosierung verstanden. Sie überschritt nie 48 Stunden und aus statistischen Gründen wurde hier eine Aufteilung in 3 Gruppen vorgenommen:

0 - 24 Stunden kalte Ischämiezeit

25 - 36 Stunden kalte Ischämiezeit

37 - 48 Stunden kalte Ischämiezeit

Die Ergebnisse der Nierentransplantationen, die jeweils einer dieser Gruppen zuzuordnen sind, sind in Tab. 8 zusammengefaßt.

...

	kalte Ischämie	0 - 24 Std.	25 - 36 Std.	37 - 48 Std.	Gesamt
CyA-GRUPPE	Gesamt-n	22	67	45	134
	Davon Pat. mit post-op. ATN	10 (45,5 %)	42 (62,7 %)	33 (73,7 %)	85 (63,4 %)
	Durchschnittlich post-operative Dialysedauer (Tage)	17,3 (SDEV=6,41)	17,2 (SDEV=9,88)	21,1 (SDEV=14,43)	18,7 (SDEV=12,68)
KONTROLLGRUPPE	Gesamt-n	16	48	24	88
	Davon Pat. mit post-op. ATN	9 (56,3 %)	34 (70,8 %)	23 (95,8 %)	66 (75,0 %)
	Durchschnittlich post-operative Dialysedauer (Tage)	8,3 (SDEV=3,88)	10,9 (SDEV=5,16)	11,9 (SDEV=3,82)	11,3 (SDEV 4,48)

Tabelle 8: Inzidenz und Dauer postoperativer Oligoanurie bei primär nicht funktionierenden Nieren in CyA- und Kontrollgruppe.

Diese Ergebnisse aus Tab. 8 lassen sich der besseren Anschaulichkeit wegen auch im Diagramm darstellen:

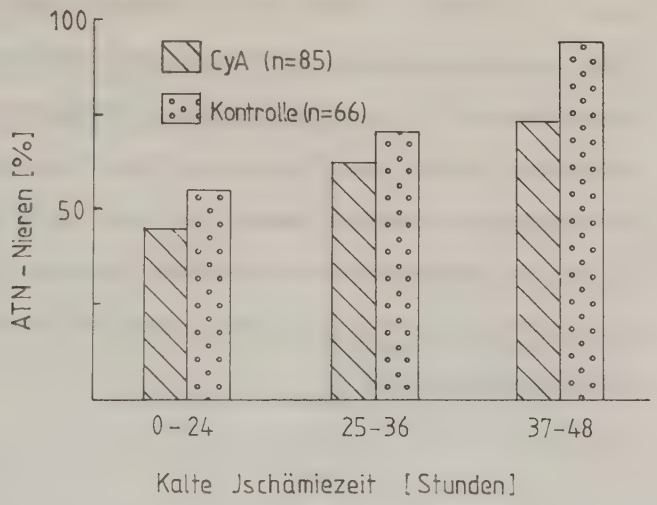


Abbildung 6: Inzidenz primär nicht funktionierender Nieren bei CyA-Patienten und in der Kontrollgruppe in Abhängigkeit von der kalten Ischämiedauer.

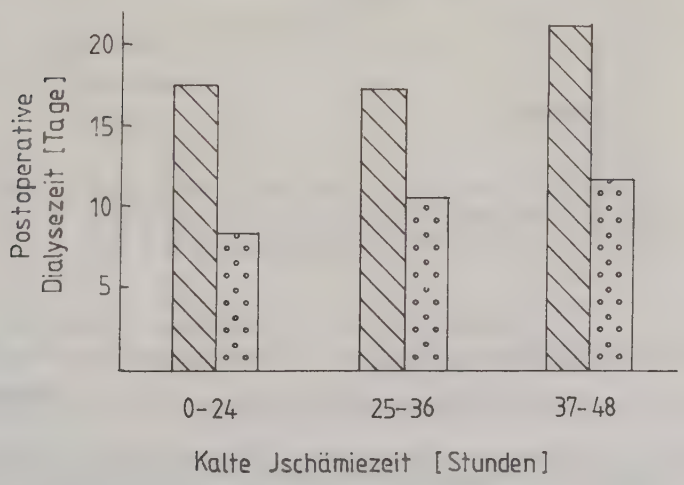


Abbildung 7: Durchschnittliche postoperative Dialysezeit bei Patienten mit primär nicht funktionierenden Nieren in CyA- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit von der kalten Ischämiezeit.

...

Berechnet man das 1-Jahres-Transplantatüberleben bei Patienten mit primär funktionierendem und bei Patienten mit oligoanurischem Transplantat, so kommt man zu folgendem Ergebnis:
In der CyA-Gruppe verloren von 85 Patienten mit primär nicht funktionierenden Nieren (9 davon waren nie dialysefrei) 21 ihr Transplantat und bei den 49 Patienten, deren Transplantat sofort die Funktion aufnahm, mußten 6 Verluste verzeichnet werden. Das für beide Kollektive errechnete Transplantatüberleben beträgt 77 % bzw. 65 % und der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Abb. 8).

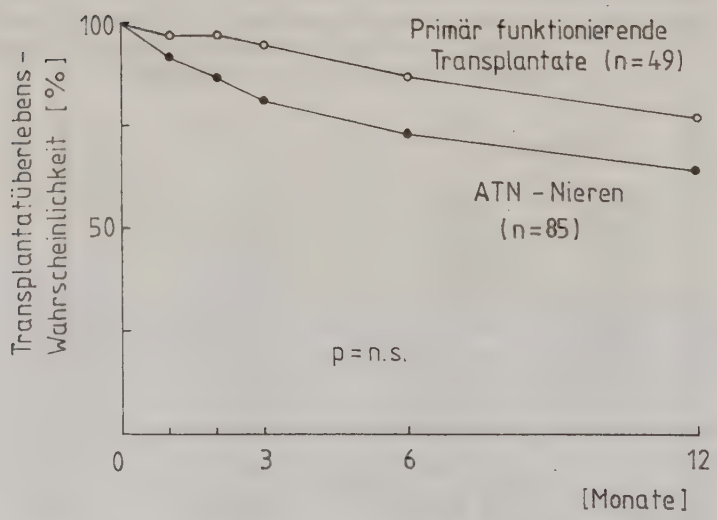


Abbildung 8: Transplantatüberleben in der CyA-Gruppe bei Patienten mit primär funktionierendem Transplantat und oligoanurischen Nieren (ATN)

...

In der Kontrollgruppe waren 66 Patienten postoperativ oligoanurisch (10 davon nie dialysefrei) und davon verloren 36 ihr Transplantat.

8 Transplantatverluste dagegen traten bei den 22 Patienten mit primär funktionierendem Transplantat auf.

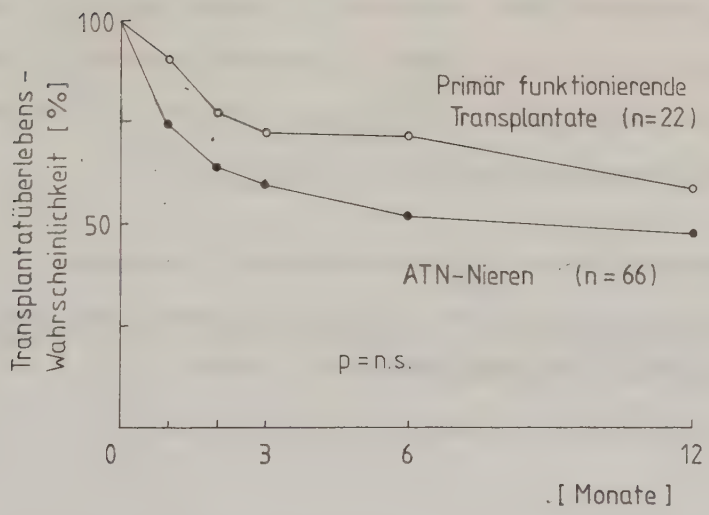


Abbildung 9: Transplantatüberleben in der Kontrollgruppe bei Patienten mit primär funktionierendem Transplantat und oligoanurischen (ATN-)Nieren.

Wie Abbildung 9 zeigt, besteht also auch in der Kontrollgruppe mit 59 % 1-Jahres-Transplantatüberleben bei Patienten mit primär funktionierenden Nieren ein Unterschied zu den 48 % der Patienten mit oligoanurischen Nieren.

...

2. b. Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Übereinstimmung der HLA-Typisierung bei Spender und Empfänger.

Es soll untersucht werden, ob sich der HLA-mismatch-Grad (=Anzahl der nicht übereinstimmenden Gewebsantigene bei Spender und Empfänger) auf das Transplantatüberleben auswirkt.
Wie aus dem in I.1. und II.1. bereits erwähnten durchschnittlichen HLA-mismatch-Grad ersichtlich ist, besteht bezüglich der Gewebsübereinstimmung von Spendern und Empfängern weder auf dem A/B- noch auf dem DR-Locus ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen (sh. auch Tab. 5).

Errechnet man nun das Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Übereinstimmung der HLA-Typisierung bei Spender und Empfänger, so kommt man zu folgenden Ergebnissen:

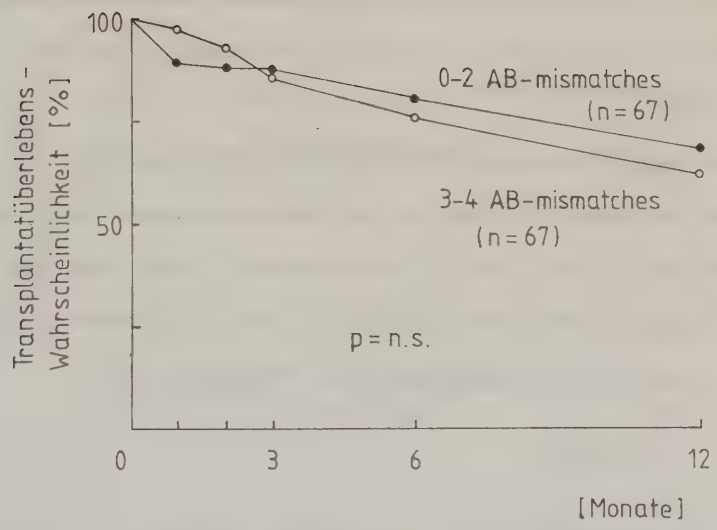


Abbildung 10: Transplantatüberleben in der CyA-Gruppe in Abhängigkeit von der Anzahl der HLA-AB-mismatches

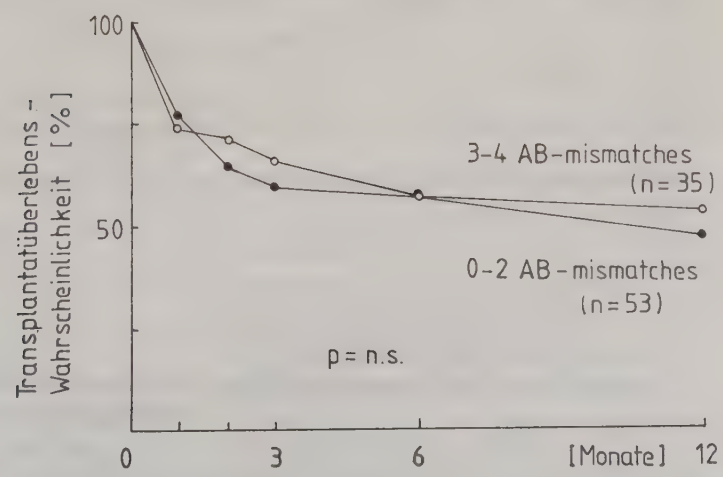


Abbildung 11: Transplantatüberleben der Kontrollgruppe in Abhängigkeit von der Anzahl der HLA-AB-mismatches.

...

In der CyA-Gruppe beträgt also das errechnete Transplantatüberleben für Patienten mit 0-2 AB-mismatches 71 %, für Patienten mit 3-4 mismatches 65 % (kein signifikanter Unterschied) und in der Kontrollgruppe 47 % bzw. 53 % (ebenfalls kein sig. Unterschied).

Wenn man nun die Anzahl der HLA-DR-mismatches zugrundelegt, ergibt sich ebenfalls weder in der Cyclosporin-Gruppe (Patienten ohne mismatch 73 %, mit 1-2 mismatches 63 %) noch in der Kontrollgruppe (Pat. ohne mismatch 52 %, mit 1-2 mismatches 49 %) ein signifikanter Unterschied (Abb. 12 und Abb. 13).

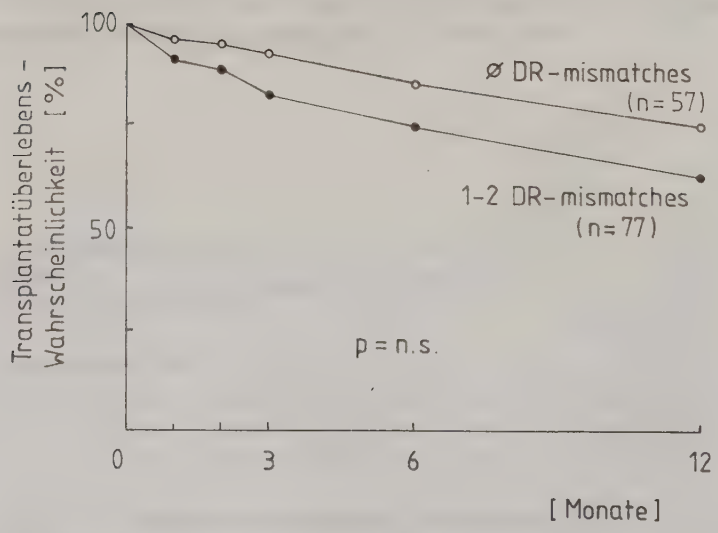


Abbildung 12: Transplantatüberleben in der Cyclosporin-Gruppe in Abhängigkeit von der Anzahl der HLA-DR-mismatches.

...

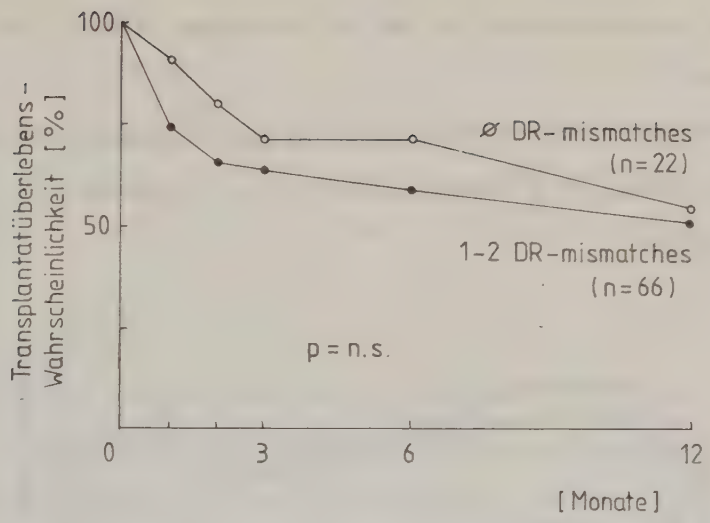


Abbildung 13: Transplantatüberleben der Kontrollgruppe in Abhängigkeit von der Anzahl der HLA-DR-mismatches.

2.c. Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl präoperativer Bluttransfusionen.

In Tab. 9 ist nochmals angegeben, wieviel Patienten in den beiden Gruppen 1,2,3 bzw. mehr als 3 Bluttransfusionen erhalten haben:

	Anzahl der Patienten mit				
	0 BK	1 BK	2 BK	3 BK	<3 BK
CYCLOSPORIN-GRUPPE (n=134)	0	7	6	48	73
KONTROLLGRUPPE (n=88)	0	2	4	46	36

Tabelle 9: Präoperative Verabreichung von Bluttransfusionen (BK)

Berechnet man das Transplantatüberleben für Patienten mit 1 - 3 Bluttransfusionen und für Patienten mit mehr als 3 Transfusionen in der CyA-Gruppe (sh. Abb. 14), so ergeben sich 71 % bzw. 67 %.

Im Gegensatz dazu zeichnet sich in der Kontrollgruppe (s.Abb.15) mit 42 % bzw. 64 % 1-Jahres-Überleb. ein signifikanter Unterschied ab.

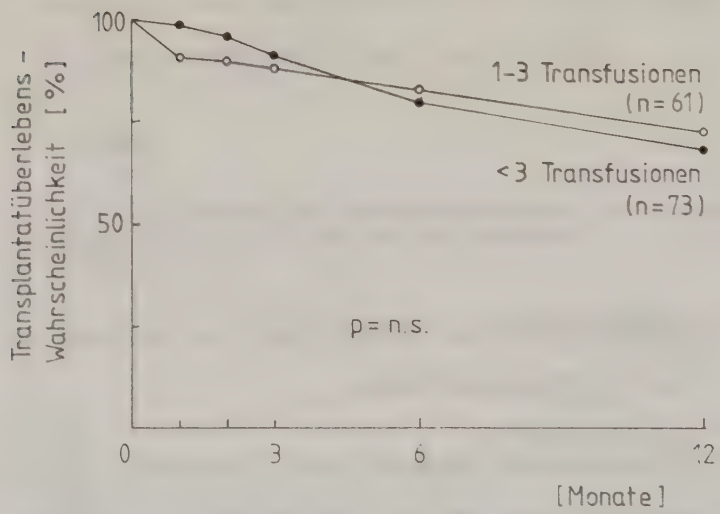


Abbildung 14: Transplantatüberleben in der CyA-Gruppe in Abhängigkeit von der Anzahl prä-op. Bluttransfusionen

...

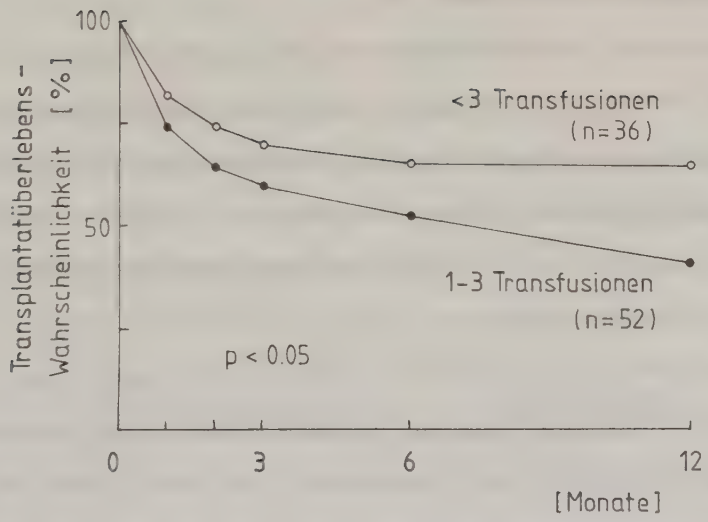


Abbildung 15: Transplantatüberleben in der Kontrollgruppe in Abhängigkeit von der Anzahl prä-op.Bluttransfusionen

...

II. KONVERSION ZWISCHEN CYCLOSPORIN UND KONVENTIONELLER THERAPIE

- Ergebnisse der Konversionsstudie:

In der konvertierten Gruppe (n=9) verloren 3 Patienten ihr Transplantat, während es bei den 9 Patienten in der mit Cyclosporin weiterbehandelten Kontrollgruppe nur zu 1 Transplantatverlust kam. Die genaueren klinischen Verläufe der konvertierten Patienten sind Abb. 16 zu entnehmen.

So verlief nur bei 2 Patienten (G.S./H.V.) die Umstellung von CyA auf Azathioprin 3 Monate nach Transplantation problemlos und sie weisen heute eine ausgezeichnete Transplantatfunktion mit einem Serum-Kreatininwert unter 1,5 mg% auf. Bei 1 Patienten (R.W.) trat kurz nach der Umstellung ein Virusinfekt gemeinsam mit einer akuten Abstoßungsreaktion auf, die durch Rekonversion beherrscht werden konnte. Dieser Patient hätte dann 4 Monate später eine akute humoral-vaskuläre Abstoßung, weshalb er erneut auf Azathioprin umgestellt wurde und sein Transplantat funktioniert seither sehr gut. Weitere 3 Patienten (J.W., S.M., J.S.) entwickelten akute Abstossungskrisen, zwei davon in der 2., einer in der 4. Woche nach Konversion. Bei allen dreien konnte durch Abstoßungsbehandlung und zusätzliche Rekonversion auf Cyclosporin eine befriedigende Transplantatfunktion wieder hergestellt werden.

1 Patient (K.E.), bei dem die Konversion gut verlaufen war, verlor sein Transplantat im 8. Monat aus nicht-immunologischem Grund (inoperable Stenose der A. renalis bei einer kindl. Spenderniere).

...

2 andere Patienten (J.P., E.H.), bei denen unmittelbar nach Konversion keine Probleme auftraten, die aber im 6. bzw. 8. Monat Abstoßungskrisen entwickelten, verloren trotz mehrmaliger ALG-/ATG-Zyklen (und Rekonversion bei einem der beiden) letztlich ihr Transplantat im 10. und 11. Monat aufgrund irreversibler Abstossung.

Der Grund des einzigen Transplantatverlustes unter fortgesetzter CyA-Therapie in der Kontrollgruppe war eine nicht beherrschbare zelluläre Abstoßung mit mehrmaligen Virusinfekten, die eine Unterbrechung der immunsuppressiven Therapie erzwangen.

Diese Ergebnisse führen zum folgenden aktuellen Transplantatüberleben von 67 % in der konvertierten Gruppe und 89 % in der nicht konvertierten Gruppe (sh. Abb. 17):

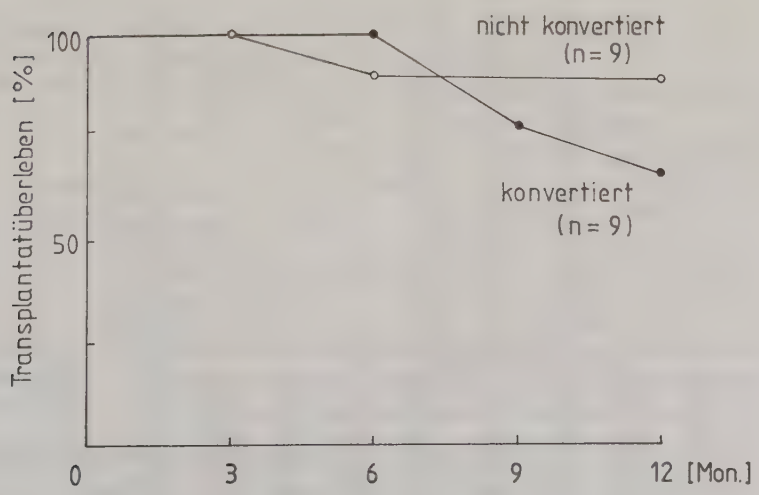


Abbildung 17: Aktuelles 1-Jahres-Transplantatüberleben der Patienten aus der Konversionsstudie.

...

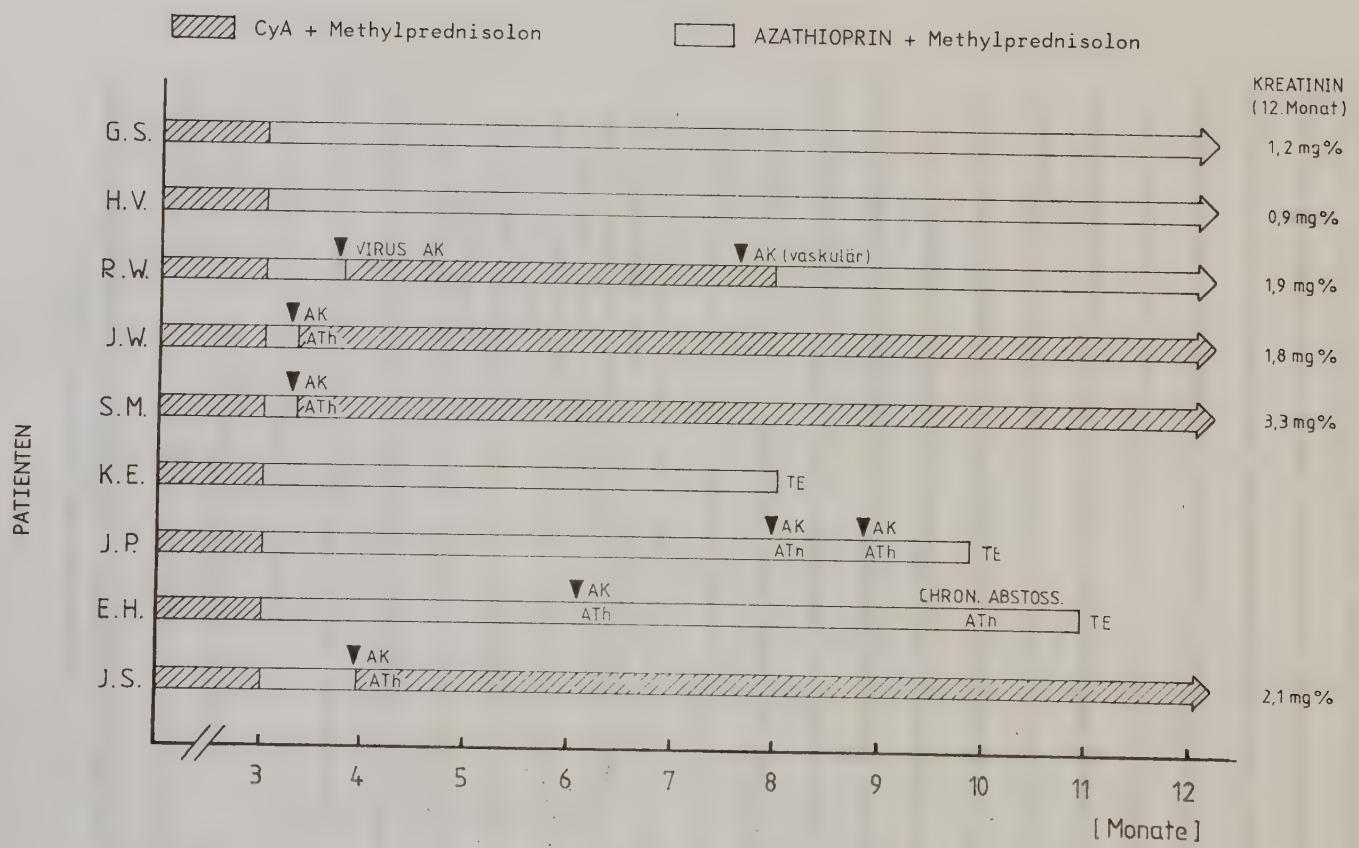


Abbildung 16: Klinischer Verlauf der Konversions-Studie bei den 9 von CyA auf Azathioprin umgestellten Patienten (AK-akute Abstoß.krise, ATh=Abstoß.therapie, TE=Transplantatverlust)

Da von den 9 konvertierten Patienten also 3 ihr Transplantat verloren und nur zwei einen komplikationslosen Verlauf unter Azathioprin-Therapie aufwiesen, wurde die Konversionsstudie vorzeitig abgebrochen.

- Konversion wegen wiederholter Abstoßungskrisen

Insgesamt 11 Patienten, bei denen trotz vorheriger zwei- bis dreimaliger Abstoßungsbehandlung die Abstoßungskrisen nicht beherrscht werden konnten bzw. eine neue auftrat, wurden von Cyclosporin auf Azathioprin umgestellt. In den meisten Fällen erfolgte die Konversion dabei unter dem "Schutz" eines siebentägigen ALG-/ATG-Zyklus.

Die Ergebnisse dieser Therapie lassen sich aus folgender Tabelle entnehmen:

Anzahl Patienten	Morphologie d.Abstoßung	Zeit nach Trpl.(Mon.)	Zusätzl. Therapie	Ausgang
7	zellulär	1,2,2,3, 3,4,5	ALG in 5 Fällen	4 irrev.
				3 reversibel
3	zellulär chronisch vaskulär	1,3,4	ALG in 2 Fällen	2 irrev.
				1 reversibel
1	akut vaskulär	2	Ø	1 irrev.
GESAMT: 11 Patienten mit 4 reversiblen u. 7 irrev.Abstoßung.				

Tabelle 10: Konversion wegen nicht beherrschbarer Abstoßungskrisen.

...

7 Patienten mit wiederholten Abstoßungskrisen vom histologisch vorwiegend zellulären Typ wurden 1,2,2,3,3,4,6 Monate nach Transplantation konvertiert. Davon verloren 4 trotzdem ihr Transplantat und nur in 3 Fällen konnten die Abstoßungen beherrscht werden. Bei diesen 3 Patienten lag das Serum-Kreatinin 3 Monate nach Konversion bei 2,9 mg%, 2,8 mg% und 4,2 mg%. Von 3 Patienten mit histologisch vorwiegend zellulären/chronisch vaskulären Abstoßungen, die im 1., 3. und 4. Monat nach Trpl. umgestellt wurden, verloren 2 ihr Transplantat und bei 1 konnte die Symptomatik beherrscht werden (Krea nach 3 Mo.: 3,8 mg%).

Bei 1 Patienten wurden akute humoral-vaskuläre AK auch mit Konversion nicht erfolgreich behandelt und sein Transplantat mußte entfernt werden.

So konnte in 3 von 11 Fällen eine erfolgreiche Umstellung von Cyclosporin auf Azathioprin durchgeführt werden, während bei den anderen 7 Patienten auch trotz dieser Therapie ein Transplantatverlust hingenommen werden mußte.

- Konversion wegen Cyclosporin-Nephrotoxizität

Bei 3 Patienten mit völlig fehlender bzw. schlechter Transplantatfunktion (2 davon dialysepflichtig, 1 mit Krea von 7,1 mg%) und histologisch nachgewiesener Cyclosporin-Nephrotoxizität (Kriterien siehe B.I.4) führte auch eine schrittweise Reduzierung der CyA-Dosis auf 5-6 mg/kgKG nicht zur erwünschten Funktionsaufnahme des Transplantates. Deshalb wurde bei ihnen die

...

Umstellung auf Azathioprin im 2., 3. und 4. Monat nach Transplantation vorgenommen.

Bei 2 Patienten führte dies zu einer spontanen Verbesserung der Transplantatfunktion ohne weitere Abstoßungskrisen. 1 Patient entwickelte direkt nach der Konversion eine akute humorale AK, die die sofortige Transplantatentfernung zur Folge hatte.

...

III. AUFTRETEN VON NEBENWIRKUNGEN

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden folgende potentielle Nebenwirkungen der Cyclosporin-Therapie berücksichtigt, auf die auch bereits in der europäischen multizentrischen Studie (50) schon hingewiesen worden war:

- Nephrotoxizität:

  Zur Überwachung und Auswertung der bekannten toxischen Wirkung von CyA am Nierentubulus wurden neben Biopsien, die nur in Ausnahmefällen einen Hinweis gaben, die Serum-Kreatinin-Spiegel verfolgt (Tab. 11).

	1. Monat	3. Monat	6. Monat	12.Monat
CYA-GRUPPE	2,66 (n=93) SDEV=1,45	2,34 (n=83) SDEV=1,21	2,13 (n=50) SDEV=1,04	1,97 (n=11) SDEV=0,83
KONTROLL-GRUPPE	2,17 (n=59) SDEV=1,52	1,81 (n=40) SDEV=0,75	1,96 (n=35) SDEV=1,02	2,21 (n=33) SDEV=1,42

Tabelle 11: Durchschnittliche Serum-Kreatinin-Konzentration (in mg%) nach Transplantation

Obwohl sich die durchschnittlichen Kreatininwerte beider Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden, ist in der CyA-Gruppe insgesamt doch eine fallende Tendenz vom 1. bis zum 12. Monat zu erkennen, während die Werte in der Kontrollgruppe eher auf gleichem Niveau bleiben.

...

Ebenfalls untersucht wurde, ob die nephrotoxische Wirkung von CyA bei Patienten mit postoperativer Oligoanurie (ATN-Nieren) stärker ist, als bei bereits primär funktionierenden Nieren. Wie aus Tab. 12 hervorgeht, waren in der Tat die Kreatinin-Werte in den ersten 6 Monaten bei ATN-Nieren etwas höher als bei Patienten mit primär funktionierendem Transplantat (p=n.s.)

	1. Monat	3. Monat	6. Monat	12.Monat
Patienten mit POST-OPERATIVER OLIGOANURIE	2,99 (n=52) SDEV=1,74	2,33 (n=50) SDEV=1,22	2,15 (n=26) SDEV=0,99	1,95 (n=2) SDEV=1,06
Patienten mit PRIMÄR FUNKT. TRANSPLANTAT	2,23 (n=41) SDEV=0,79	2,15 (n=34) SDEV=1,20	2,03 (n=23) SDEV=1,04	1,98 (n=5) SDEV=0,86

Tabelle 12: Durchschnittliche Serum-Kreatinin-Konzentration (in mg %) bei Cyclosporin-behandelten Patienten mit bzw. ohne postoperative Oligoanurie.

Die nephrotoxische Wirkung von CyA konnte in insgesamt 12 Fällen auch histologisch nachgewiesen werden. Da bei einem Teil dieser Patienten dann aber die Konversion durchgeführt wurde, ist dies bereits in C.II. aufgeführt.

- Hepatotoxizität:

Die durchschnittlichen Bilirubinwerte, anhand derer versucht wurde, die hepatotoxische Wirkung von CyA zu quantifizieren, sind in den Tabellen 13 und 14 wiedergegeben:

...

	1. Monat	3. Monat	6. Monat	12.Monat
CyA-GRUPPE	1,08 (n=86) SDEV=0,41	0,93 (n=65) SDEV=0,45	0,84 (n=39) SDEV=0,40	0,71 (n=9) SDEV=0,18
KONTROLL-GRUPPE	0,71 (n=42) SDEV=0,53	0,63 (n=30) SDEV=0,21	0,83 (n=15) SDEV=0,26	0,85 (n=22) SDEV=0,34

Tabelle 13: Durchschnittliche Serum-Bilirubinwerte (mg%) nach Transplantation bei Patienten ohne präexistierender Hepatopathie.

	1. Monat	3. Monat	6. Monat	12.Monat
CyA-GRUPPE	1,12 (n=25) SDEV=0,52	1,03 (n=18) SDEV=0,60	1,04 (n=9) SDEV=0,38	Ø
KONTROLLGRUPPE	0,73 (n=10) SDEV=0,17	0,74 (n=9) SDEV=0,15	0,73 (n=7) SDEV=0,19	0,78 (n=7) SDEV=0,13

Tabelle 14: Durchschnittliche Serum-Bilirubinwerte (mg%) nach Transplantation bei Patienten mit präexistierender Hepatopathie.

Die Werte aus Tab. 13 und 14 unterscheiden sich zwar nicht statistisch signifikant, zeigen aber, daß sowohl bei Patienten mit als auch ohne präexistierender Hepatopathie in der Cyclosporin-Gruppe zu Beginn höhere Bilirubin-Konzentrationen auftreten als in der Kontrollgruppe. Diese in der unmittelbar postoperativen Zeit erhöhten Werte scheinen sich im Verlauf der monatlichen Cyclosporin-Reduktion den Normalkonzentrationen anzugleichen.

...

Dies wird durch die folgenden Zahlen noch verdeutlicht: 1 Monat nach Transplantation haben 48 % der Cyclosporin-Patienten ohne Hepatopathie einen Bilirubin-Wert von mehr als 1,0 mg% (Kontrollgruppe: 12 %), 3 Monate später sind es nur noch 28 % (Kontrollgruppe: 7 %) und nach 6 Monaten nur noch 17 % (13%) der transplantierten Patienten, die ein über 1,0 mg% erhöhtes Bilirubin aufweisen.

Das Verhalten der Transaminasen ist nicht eigens aufgezeichnet; denn es war in beiden Patientengruppen nahezu identisch.

- Infektionen:

Die Inzidenz klinisch manifester, schwerer Infektionen bakterieller, viraler und mykotischer Art in der Cyclosporin-Gruppe läßt sich aus den folgenden Tabellen entnehmen:

	Anzahl d. Patienten	Klinische Manifestation	Zusammenhang m.Abst.therapie	Ausgang
BAKTERIELLE INFEKTE	7	Harnwegsinfekt, Prostatitis, Pyelonephritis	nein	Ausheilung
	1	Trpl.infektion nach Biopsie	ja	Transplantatentfernung
	1	Otitis media	nein	Ausheilung
	1	Endokarditis	nein	Ausheilung
	1	Sepsis n.Pneumonie	nein	Verstorben

...

	Anzahl d. Patienten	Klinische Manifestation	Keim	Zus.mit Abst.th.	Ausgang
VIRUS-INFEKTIONEN	4	interst.Pneumonie zerebr. Symptome Allgemeinsymptome	CMV	ja (2) nein(2)	Ausheilung
	2	Herpes genitalis Herpes simplex (generalisiert)	Herpes-virus	ja (1) nein(1)	Ausheilung
	2	Fieber Pneumonie	Unbekannt	nein	Ausheilung

	Anzahl Pat.	Klinische Manifestation	Keim	Zus.mit Abst.th.	Ausgang
MYKOSEN	1	Tracheitis	Candida albicans	nein	Ausheilung
	1	Sepsis nach HWI		ja	Ausheilung mit TE

Tabelle 15: Häufigkeit von bakteriellen Infektionen, viralen Infektionen und Mykosen in der CyA-Gruppe.

Bei den ursprünglich mit Cyclosporin behandelten 134 Patienten trat also in 11 Fällen eine schwere bakterielle Infektion auf, woran 1 Patient starb und 1 Patient sein Transplantat verlor. 8 Patienten mußten wegen einer Virusinfektion längere Zeit behandelt werden und 2 Patienten wegen einer Pilzinfektion (1 Transplantatverlust). Diese genauen Daten lassen sich in der Kontrollgruppe wegen mangelnder Dokumentation des Infektionsverlaufes nicht erheben, in der allgemeinen Inzidenz aber besteht kein signifikanter Unterschied.

...

Bei den folgenden Nebenwirkungen wurde nur ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach Transplantation zugrunde gelegt, da zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur eine geringe Anzahl von Patienten der CyA-Gruppe bereits 1 Jahr betreut wird. Dabei konnten in der CyA-Gruppe 82 Patienten volle 6 Monate nachbeobachtet werden, und in der Kontrollgruppe standen die Daten von 68 Transplantierten zur Verfügung.

- Hirsuitismus trat bei 60 % der Cyclosporin-Patienten im Verlauf der sechsmonatigen Beobachtungszeit ein- oder mehrmals auf, Zahnfleischhypertrophie bei 34 % und Tremor bei 49 %.
  Da diese Nebenwirkungen CyA-spezifisch sind, waren die Patienten der Kontrollgruppe nicht davon betroffen.

- Ein cushingoides Erscheinungsbild boten 27 von 82 Patienten unter CyA-Therapie (=33 %), während es unter konventioneller Therapie wegen der höheren Steroiddosen etwas mehr, nämlich 34 von 68 (=50%) waren.

- Weder in der mit Cyclosporin behandelten Gruppe noch in der konventionell behandelten Kontrollgruppe traten bis jetzt irgendwelche Malignome (insbesondere Lymphome) auf.

...

D. DISKUSSION

I. VERGLEICH DER ERGEBNISSE IN CYCLOSPORIN- UND KONTROLLGRUPPE

1. Gesamtergebnisse

Die mit Hilfe dieser Studie erarbeiteten Ergebnisse zeigen recht eindrucksvoll den Einfluß von Cyclosporin - kombiniert mit kleinen Steroiddosen - auf den klinischen Verlauf nach allogener Leichen-Nierentransplantation.

So konnte im Vergleich zu der historischen Kontrollgruppe das 1-Jahres-Transplantatüberleben nach Erst-Transplantation um 16 % auf insgesamt 68 % angehoben werden. Daneben ist von besonderer Bedeutung, daß Cyclosporin nicht nur die Ergebnisse nach Erst - Nierentransplantation verbessert, sondern auch nach den - aus immunologischen Gründen oft mit mehr Komplikationen bedrohten - Mehrfachtransplantationen.

Bei den 24 an unserem Zentrum durchgeführten Zweit- und Dritt-Transplantationen unter CyA-Therapie konnte nach einem Jahr ein Transplantatüberleben von 72 % errechnet werden, während es unter konventioneller Therapie noch 37 % gewesen war.

Für die Effektivität von Cyclosporin als Immunsuppressivum spricht weiter die Tatsache, daß die immunologisch bedingten Organverluste etwas zurückgingen. Obwohl zwar der Beobachtungszeitraum in der CyA-Gruppe noch nicht ganz abgeschlossen ist, liegt dennoch der Anteil immunologischer Transplantatverluste an der Gesamtzahl verlorener Organe niedriger als in der Kontrollgruppe.

...

Auch der Charakter der Abstoßungskrisen änderte sich unter Cyclosporin-Therapie etwas: Während sich einerseits, worauf wir schon hinwiesen (31), die Häufigkeit des Auftretens ingesamt eindeutig verringerte, beobachteten wir auch die früheren "klassischen" und klar diagnostizierbaren Abstoßungskrisen nicht mehr so regelmäßig. Statt der Symptome eines vergrößerten und druckschmerzhaften Transplantates (teilweise von einer bis zur Ruptur führenden Heftigkeit) mit Fieber und Diureserückgang konnte oft nur aus diskreten Befunden wie beispielsweise protrahiertem Kreatinin-Abfall oder leichtem Organschmerz ein Hinweis auf eine Funktionsstörung abgeleitet werden.

Betrachtet man das Verhältnis akut vaskulärer zu zellulär/chron.-vaskulärer Abstoßungen, so ergibt sich zwar ein geringer, aber doch nicht signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen, was die bereits bekannte Tatsache bekräftigt, daß auch Cyclosporin in der Therapie der kaum beherrschbaren akuten humoralen Abstoßungskrisen kein Erfolg beschieden ist.

Der sich aus unseren Zahlen ergebende Unterschied im 1-Jahres-Gesamttransplantatüberleben von annähernd 20 % zwischen Cyclosporin- und Kontrollgruppe entspricht in etwa den Ergebnissen anderer Zentren (10, 24, 39, 55). Er ist auch identisch mit der Differenz, über die in der "Europäischen multizentrischen Studie" berichtet wird (58).

...

Jedoch liegen dieser Studie ja einerseits eine Cyclosporin-Monotherapie, andererseits verschiedene Ausschlußkriterien zugrunde: Es wurden nur Patienten für die Studie ausgewählt, die keine präexistente Hepatopathie aufwiesen und bei denen innerhalb der ersten 6 Stunden nach Transplantation die Diurese einsetzte. Dabei kam also Cyclosporin mit seinen bekannten hepato- und nephrotoxischen Nebenwirkungen nur bei Organempfängern zur Anwendung, die bereits relativ gute Voraussetzungen für einen erfolgreichen klinischen Verlauf aufwiesen. Patienten mit ATN-Nieren, die eigentlichen Problemfälle in der CyA-Therapie, waren damit aus dieser Studie ausgeschlossen, während in unserer Untersuchung im Rahmen der Konsekutivität alle transplantierten Patienten CyA und geringe Dosen Methylprednisolon erhielten. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß die Cyclosporin-Kombinationstherapie nicht nur der konventionellen, sondern eventuell auch einer Monotherapie überlegen ist.

Allerdings muß berücksichtigt werden, daß diese zunächst ermutigenden Fakten keineswegs Langzeitergebnissen gleichkommen: An unserem Zentrum beispielsweise sank das 6-Monat-Transplantatüberleben von 90 % auf die erwähnten 70 % nach einem Jahr. Es ist deshalb zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch schwer, den Erfolg einer wirklichen Cyclosporin-Dauertherapie abzusehen, wenn auch Studien z. B. von Starzl (52) und Calne (11) den längerfristigen Einsatz des Immunsuppressivums durchaus gerechtfer-

...

tigt erscheinen lassen. So weisen beispielsweise in Pittsburgh nach drei Jahren noch 68 % der Erst- und 50 % der Mehrfachtransplantierten unter CyA-Therapie eine gute Organfunktion auf.

Im Gegensatz zur allgemeinen Verbesserung des Transplantatüberlebens unterscheidet sich die Patientensterblichkeit in der Cyclosporin-Gruppe nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Dies ist vielleicht im Hinblick darauf, daß mehr "Risiko-Patienten" als früher transplantiert werden, doch von einiger Bedeutung und hat bereits im Lauf der Zeit zu einer Erweiterung der Indikationsstellung geführt.
In diesem Zusammenhang ist vielleicht auch erwähnenswert, daß die Rehabilitation der Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation unter Cyclosporin-Therapie sehr gut zu sein scheint. Es liegen zwar keine konkreten Zahlen aus unserer Studie vor, aber bei Calne (11) beispielsweise sind mehr als zwei Drittel seiner Patienten, denen er jeweils "degrees of rehabilitation" zumißt, ganz- oder halbtags berufstätig nach der Transplantation, was auch unserer Erfahrung entspricht.

Insgesamt also scheint die kombinierte Cyclosporin-Methylprednisolon-Therapie zu eindeutig besseren Resultaten im Transplantatüberleben zu führen als die konventionelle Immunsuppression. Daneben wird der klinische Verlauf positiv beeinflußt und besonders die offensichtlich mögliche Reduzierung der Steroid-Medikation im Vergleich zur bisher üblichen Dosierung stellt bei verbesserten Gesamtergebnissen einen wesentlichen Vorteil dar.

2. Cyclosporin bei Patienten mit postoperativer Oligoanurie

Die bei einem Teil der Patienten ausbleibende Diurese in den ersten Tagen oder sogar Wochen nach Nierentransplantation bei späterer guter Funktion wurde als nie ganz geklärtes Phänomen schon unter konventioneller Therapie beobachtet. Man versah diese primär nicht funktionierenden Nieren mit dem Begriff "ATN" (akute Tubulusnekrose), ohne jedoch die genauere Ursache zu kennen.

Der Zusammenhang zwischen der Dauer der kalten Ischämiezeit und der Inzidenz von postoperativ oligoanurischen Transplantaten, der mittlerweile hinlänglich bekannt ist, weist auf einen Ischämieschaden an der konservierten Niere hin. So steigt nämlich der Anteil primär nicht funktionierender Transplantate mit der zunehmenden Dauer der Konservierungszeit, auch wenn diese unter optimalen Bedingungen (gute Perfusion bei der Entnahme, ausreichende Kühlung etc.) erfolgt.

Die Tatsache zeigt sich auch erneut in der vorliegenden Studie (siehe Abb. 6 und Tab. 8): Die Inzidenz der Patienten mit postoperativen ATN-Nieren ohne Diurese nimmt in beiden Gruppen mit steigender kalter Ischämiezeit signifikant zu.
Besonders interessant ist jedoch die Tatsache, daß der Gesamtanteil oligoanurischer, also kurzzeitig dialysepflichtiger Patienten, in der Cyclosporin-Gruppe mit 63,4 % niedriger liegt als in der Kontrollgruppe mit 75 %.

...

Diese Zahlen, wie auch ähnliche Erfahrungen anderer Autoren (25, 30) verbieten bereits den Versuch, Cyclosporin für die teilweise verzögerte Funktionsaufnahme der Transplantate allein verantwortlich zu machen.

Dennoch ergibt sich ein eindeutiger Einfluß des Medikamentes auf die Dauer der Oligoanurie (siehe Abb. 7 und Tab. 8): Die durchschnittliche postoperativ notwendige Dialysezeit bei den ATN-Nieren beider Gruppen beträgt unter Cyclosporin-Therapie 18,7 Tage und unter konventioneller Therapie nur 11,3 Tage. Auch wenn die nephrotoxische Wirkung von Cyclosporin schon oft beschrieben wurde (8, 28, 46), ist der Mechanismus dieser sicherlich CyA-bedingten verlängerten ATN-Dauer noch unklar. So wäre ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren (beispielsweise Ischämie, begleitende medikamentöse Therapie und latente Abstoßungsvorgänge), die alle einer schnellen "Erholung" und Funktionsaufnahme des Transplantates entgegenwirken, durchaus denkbar. Die Vermutung von Mihatsch (37), daß bei einer zusätzlichen Schädigung (z. B. durch Ischämie) das Nierengewebe auf Cyclosporin sensibilisiert und dessen tubulusschädigende Wirkung potenziert werde, findet Bestätigung in tierexperimentellen Befunden: Devineni (14) konnte nach längerdauernder Ischämie an Hundenieren eine Zunahme der CyA-Toxizität nachweisen.

Man weiß, daß das morphologische Substrat dieser Toxizität in erster Linie tubuläre Veränderungen sind: Megamitochondrien, Mikrokalzifizierung, Vakuolisierung und Vermehrung der Lysosomen in Tu-

...

bulusepithelien (siehe auch D. III.). Aber bislang ist weder der Mechanismus, der zu diesen Erscheinungen führt,noch ihre Bedeutung für den verzögerten Diuresebeginn durchschaubar. Selbst Ryffel (48) findet in seinen grundlegenden toxikologischen Studien keine Erklärung für die Schädigung der proximalen Tubulus-Zellen durch CyA.

Während also eine genaue Untersuchung dieser Zusammenhänge noch aussteht, läßt sich die nephrotoxische Wirkung von Cyclosporin besonders auf primär oligoanurische Transplantatnieren noch an einem weiteren Ergebnis aus unserer Studie belegen (siehe Tab. 12): Die durchschnittlichen Kreatininwerte bei Patienten mit ATN-Nieren liegen in den ersten 6 Monaten doch etwas höher als bei Patienten mit primär funktionierendem Transplantat. Die Differenzen sind zwar statistisch nicht signifikant, aber das Kreatinin-Verhalten in der ATN-Gruppe zeigt erst im 3. - 6. Monat einen Trend zur Normalisierung.

Im Hinblick auf die Auswirkung der postoperativen Oligoanurie war es interessant zu erfahren, ob diese bei Cyclosporin-behandelten Patienten zu einer Verkürzung der Transplantatüberlebenszeit führen würde.
Das 1-Jahres-Transplantatüberleben der ATN-Nieren dieser Gruppe liegt aber mit 65 % eindeuig über dem der primär nicht funktionierenden Nieren der Kontrollgruppe mit 48 %. Also kann nicht davon ausgegangen werden, daß CyA grundsätzlich die Prognose von

...

anfangs noch dialysepflichtigen Transplantaten verschlechtere. Es ist jedoch sowohl in der Cyclosporin- als auch in der Kontrollgruppe eine weitere bemerkenswerte Tatsache festzuhalten: In beiden ist das Transplantatüberleben der primär funktionierenden Organe nach einem Jahr um mehr als 10 % besser als das der ATN-Nieren.

Wenn man nun weiß, daß die schnelle Funktionsaufnahme nach Transplantation eindeutig mit der Dauer der kalten Ischämie korrelliert und noch dazu primär funktionierende Organe eine bessere Langzeitprognose haben, so sollte man in Zukunft darauf achten, die Konservierungszeiten möglichst kurz zu halten.

Im Rahmen einer anderen Studie (13) an unserem Zentrum durchgeführte Bestimmungen des CyA-Spiegels im Serum nach oraler Aufnahme ergaben keinen Unterschied zwischen anurischen Patienten und solchen mit guter Nierenfunktion. Dies war auch zu erwarten, weil Cyclosporin hauptsächlich in der Leber metabolisiert und biliär ausgeschieden wird, während die Niere nur etwa 0,1 % der unveränderten Substanz eliminiert. Auch ist der größte Teil des Medikaments im Blut proteingebunden und kann deshalb bei einer Hämodialysebehandlung nicht entzogen werden.
Diese Tatsachen bedeuten aber, daß die Absorption und Elimination von Cyclosporin bei Patienten mit postoperativer Oligoanurie (die ja eine befristete Dialysebehandlung notwendig macht) sich nicht von der bei Patienten mit primär funktionierenden

...

Transplantaten unterscheidet. Die zur Erzielung einer immunsuppressiven Wirkung notwendige Dosis wäre also in beiden Fällen gleich, wenn sich nicht eine Besonderheit ergäbe: Unter der CyA-Therapie bei oligoanurischen Nieren ist es sehr schwierig, die eventuell nephrotoxische Wirkung des Medikamentes von einem prolongierten Ischämieschaden oder einer vielleicht sich entwickelnden Abstoßungskrise abzugrenzen und das eine vom andern zu unterscheiden. So könnte es nämlich durchaus möglich sein, daß die protrahierte Oligoanurie, die primär auf dem Boden einer ATN-Veränderung entstanden ist, nach einiger Zeit durch zu hohe Dosierung von CyA aufrechterhalten wird.

Diesem Ansatz trägt man dadurch Rechnung, daß versucht werden soll, von der Anfangsdosierung aus in möglichst kurzer Zeit eine niedrige Erhaltungsmedikation zu erreichen.
Ob diese Maßnahme und die Verkürzung der kalten Ischämiezeiten einen dauerhaften positiven Einfluß auf Inzidenz und Schwere der postoperativen Oligoanurie haben, werden erst weitere Untersuchungen zeigen.

3. Einfluß von HLA-Mismatch-Grad

Nach einer Vielzahl von immunologischen Untersuchungen der vergangenen Jahre lassen sich im Hinblick auf die Gewebetypisierung bei Transplantationen die genetischen Gegebenheiten grob vereinfacht so darstellen (1): Auf dem Chromosom 6 sind mit den HLA-A-, B-, C- und D-Systemen Zelloberflächenstrukturen codiert, die eine aus-

...

schlaggebende Bedeutung bei der Transplantatabstoßung besitzen. Obwohl angenommen wird, daß in dieser Region noch andere, bislang unbekannte transplantationsrelevante Systeme existieren, erfolgte in der Klinik die Empfängerauswahl wesentlich unter Berücksichtigung des Übereinstimmungsgrades dieser Gewebsantigene mit dem Spenderorganismus. Und da man die Bedeutung der einzelnen Antigene zwar noch kontrovers diskutierte, sich aber insgesamt über einen gewissen kumulativen Effekt der HLA-A-, B-, C- und DR-Kriterien einig war (42), hat man beispielsweise für die Empfängerauswahl im Eurotransplant-Bereich folgende Prioritätenliste erstellt (sh. Tab. 16):

Priorität		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Anzahl der Inkompatibilit.	DR	0	0	1	0	1	1	2	2	2	0	1	1	2	2
	A+B	0	1	0	2	1	2	0	1	2	3	3	4	3	4

Tabelle 16: Prioritätenliste für die Spenderauswahl im Bereich von Eurotransplant
(Aus: Eurotransplant Report 1978, B.Cohen, Editor)

Einige Zeit glaubte man auch, der DR-Konstellation größere Bedeutung beimessen zu können als den übrigen Kompatibilitäten, was sich in dieser Tabelle beispielsweise niederschlägt.

Nun werden aber in jüngster Zeit Zweifel an dieser Bevorzugung und

...

überhaupt am Stellenwert der Spenderauswahl nach HLA-Kriterien immer lauter. Insbesondere die ersten Ergebnisse unter Cyclosporin-Therapie schienen etwas verwirrend:

So bestätigte beispielsweise die "Europäische Multicenter-Studie" (58) die Bedeutung des HLA-matching unter konventioneller Therapie (Patienten ohne AB-mismatches 89 % 1-Jahres-Transplantatüberleben, mit 1-2 AB-mismatches 50 % und mit 3-4 mismatches 46 %). Sie zeigte aber gleichzeitig, daß bei CyA-Patienten 3-4 AB-mismatches eine bessere 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate (75 %) zur Folge hatten als komplette Übereinstimmung auf diesem Locus (27 %). In der Cyclosporin-Gruppe konnte auch kein positiver Einfluß von DR-Übereinstimmung auf das Transplantatüberleben gezeigt werden.

Obwohl diese Ergebnisse wegen der doch relativ geringen Fallzahlen nur mit Vorsicht zu interpretieren sind, werden sie unterstützt von Beobachtungen an anderen Transplantationszentren und auch das Resultat unserer eigenen Studie zielt in diese Richtung: Wie aus den Abbildungen 10-13 zu ersehen ist, hat in unserem Patientengut die Anzahl der AB-mismatches weder in der Cyclosporin- noch in der Kontrollgruppe einen signifikanten Einfluß auf das Transplantatüberleben und auch die Übereinstimmung auf dem DR-Locus scheint keine wesentliche Rolle zu spielen.

Nachdem jedoch die fehlende Beeinflussung der Ergebnisse durch die rechnerische Auswertung der e i n z e l n e n Antigene nicht ausschließt, daß eine Kombination der Übereinstimmungen auf mehreren Loci zu einer verminderten Abstoßungsrate führen könnte, wäre es

...

von besonderem Interesse gewesen, aus unserer Studie zu erfahren, ob eine der vielen möglichen Kopplungsformen dies bewirken würde. Dazu wären allerdings aus rechnerischen Gründen größere Fallzahlen notwendig, und es muß deshalb auf die vorläufigen Ergebnisse anderer Studien hingewiesen werden: G.Opelz beispielsweise scheint in der "Collaborative Transplant Study" (41) einen Trend * zu erkennen, daß die beiden Loci HLA-B und -DR einen additiven Effekt besitzen und eine Übereinstimmung auf beiden das Ergebnis verbessert. Er vermag jedoch auch nicht die immer wieder aufgeworfene Frage zu klären, ob DRw-6-positive Empfänger tatsächlich "high-responder" (mit erhöhtem Abstoßungsrisiko) und DRw-6-positive Spender "universal-donors" sind. Die Vermutung, daß die Verwendung DRw-6-positiver Organe für auf diesem Locus negative Empfänger eventuell das Transplantatüberleben verlängern könnte, bleibt also weiterhin offen. Dagegen bekräftigt diese Studie erneut die bereits oben genannte und früher gemachte Erfahrung, daß die HLA-DR-Typisierung insgesamt etwas wesentlicher als die HLA-AB-Typisierung sein könnte.

Eine genaue Analyse dieser Beobachtungen steht noch aus und auch in sonstigen Veröffentlichungen finden sich relativ wenig Hinweise zur Bedeutung der Histokompatibilitäts-Testung insbesondere unter Cyclosporin-Therapie.

---

* Die neueste Arbeit von G.Opelz zwei Jahre nach Abschluß dieser Studie bestätigt die positive Auswirkung einer Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger auf dem HLA-B und -DR-Locus. (Effect of HLA-matching, Blood Transfusion, and Presensitization in Cyclosporin-Treated Kidney Transplant Recipients. In: Transplantation Proceedings, vol. XVII, No.6 (Dec.) 1985,2179.

Dennoch ist es vielleicht möglich, die Erfahrungen am Münchner Transplantationszentrum in dieser Hinsicht folgendermaßen zusammenzufassen:

- Jeder der im einzelnen genannten Gewebsantigene scheint bei alleiniger Kompatibilität keine deutliche Verbesserung des Transplantatüberlebens zu bewirken.
- Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß die gekoppelte Kompatibilität (Obereinstimmung auf mehreren Loci) etwas mehr Einfluß besitzt.
- Die Gewebetypisierung hat bei der Auswahl von Empfängern mit präformierten Antikörpern eine gewisse Bedeutung.
- Bei Patienten mit Zweit- oder Dritt-Transplantationen wird nach wie vor Wert auf ein gutes AB- und besonders DR-match gelegt.

Jedoch ist insgesamt gegenüber den vergangenen Jahren unter Cyclosporin-Therapie zu beobachten, daß die Bedeutung des HLA-mismatch-Grades für das Transplantatüberleben eher abnimmt.

4. Einfluß von präoperativen Bluttransfusionen

Seit den Untersuchungen von G.Opelz (40), der den positiven Einfluß von präoperativen Bluttransfusionsbehandlungen des Empfängers auf das Transplantatüberleben beschrieb, war es an den allermeisten Zentren üblich, jedem noch nicht transfundierten Patienten ein bis drei Blutkonserven zu verabreichen.

...

Über den immunologischen Mechanismus des Transfusionseffektes ist bisher nur wenig bekannt. Obwohl er in mehreren anderen Studien - beispielsweise bei Ferstenstein (19) und Persijn (43) - bestätigt wurde. Es wurde jedenfalls bis vor einiger Zeit davon ausgegangen, daß eine durch die Transfusion hervorgerufene Suppression für den transplantatschützenden Effekt verantwortlich sei.

In ähnlicher Weise wie bei der HLA-Typisierung haben jedoch aktuelle Ergebnisse dazu geführt, daß in jüngster Zeit die Notwendigkeit präoperativer Bluttransfusionen neu diskutiert wird.
So zeigte R.A.Sells (51), daß bei den mit Cyclosporin behandelten Patienten in der "Europäischen Multicenter-Studie" das Transplantatüberleben umso schlechter ist, je mehr Bluttransfusionen sie präoperativ erhielten (siehe untenstehende Abb. 17). Diese völlig neue Beobachtung, daß Bluttransfusionen unter Cyclosporin-Therapie einen eher nachteiligen Einfluß haben könnten, wird von unseren Ergebnissen zwar nicht bestätigt, aber wie Abb. 14 zeigt, bleibt der positive Effekt der Transfusionen auf das Transplantatüberleben unserer eigenen Patienten immerhin aus.
Dieses überraschende Resultat zwingt eigentlich zu dem Schluß, daß Cyclosporin den bislang protektiven Einfluß präoperativer Blutkonserven mindert, wenn nicht gar ganz aufhebt.
Abschließende Feststellungen dazu werden jedoch erst möglich sein, wenn die skandinavischen und kanadischen Studien vorliegen, die derzeit unter anderem dieser Frage nachgehen. Sie ist besonders auch deshalb von Interesse, weil ja die bislang durchgeführten

...

No.of transfusions	No.of patients		1-year-graft-survival		p CyA v Con
	CyA	Control	CyA	Control	
0	15	19	86,7%	47,4%	0,02
1-2	26	28	76,9%	42,7%	0,008
3+	74	68	68,9%	57,4%	0,12

Tabelle 17: The effect of preoperative blood transfusions on 1-year-graft-survival in CyA and control patients (Aus: R.A.Sells, A prospective randomized substitutive trial of Cyclosporin A as a prophylactic agent in human renal transplant rejection).

Transfusionsbehandlungen nie ohne Risiko waren und eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Patienten der Gefahr einer Hepatitis oder einer Entwicklung von HLA-Antikörpern ausgesetzt werden mußte. Diese Risiken und die aufgeworfenen Zweifel am Nutzen der präoperativen Gabe von Blutkonserven haben dazu geführt, daß trotz der noch ausstehenden endgültigen Klärung am Münchner Transplantationszentrum folgendermaßen verfahren wird:

Nierenempfängern auf der Warteliste werden nur noch Bluttransfusionen verabreicht, die aus klinisch-medizinischen Gründen notwendig sind (z.B. zur Therapie einer renalen Anämie) und die darüber hinausgehende prophylaktische präoperative Gabe unterbleibt.

...

II. Bedeutung der Konversion

Obwohl Cyclosporin den ersten internationalen Erfahrungen nach ein potenteres Immunsuppressivum zu sein scheint als die bisher verfügbaren, ist die Anwendung im klinischen Alltag nicht leicht:
So werden beispielsweise immer wieder übereinstimmend eine Reihe von Nebenwirkungen - mit im Vordergrund stehender Nephrotoxizität (siehe auch D. III.) - berichtet. Auch ist man sich noch keineswegs einig über eine evtl. einheitliche, optimale Dosierung, und die Dauer der Erfahrung mit dem Medikament ist erst relativ kurz, so daß über Spätergebnisse und nach Jahren vielleicht noch auftretende Komplikationen nichts ausgesagt werden kann. Schließlich war CyA bis vor kurzer Zeit nur wenigen Zentren (und diesen in begrenzter Menge) verfügbar.

Aus all diesen Gründen war eine zurückhaltend-vorsichtige Beurteilung bislang angebracht und man betrachtete das Medikament als eine Bereicherung der zur Verfügung stehenden Palette von immunsuppressiven Behandlungsmöglichkeiten. Einer der Vorteile dieser Erweiterung ist die Möglichkeit, verschiedene Anwendungsformen und Anwendungskombinationen auf ihren Erfolg zu prüfen; wie zum Beispiel die gleichzeitige Therapie mit verschiedenen Immunsuppressiva oder auch die Umstellung von einem Medikament auf das andere.
Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde deshalb untersucht, ob die Konversion von Cyclosporin auf Azathioprin eine Verbesserung der

...

Transplantatfunktion zur Folge haben könnte. Es gab drei verschiedene Gründe für die erfolgte Umstellung:

- Begrenzte Verfügbarkeit von CyA zu Beginn der Studie (9 Pat.)
- Auftreten von wiederholten und nicht beherrschbaren, schweren Abstoßungskrisen (11 Patienten)
- Nachgewiesene Nephrotoxizität von Cyclosporin (3 Patienten)

Die Ergebnisse der Konversion in diesen drei Gruppen fielen zwar unterschiedlich aus, doch ist bereits interessant, daß man sich nur bei 23 von insgesamt 134 Patienten (17,2 %) zu einer Unterbrechung der Cyclosporin-Therapie und zu einer Umstellung auf Azathioprin entschließen mußte.

Die Notwendigkeit der Konversion in der ersten Gruppe war dadurch gegeben, daß zu Beginn unserer Untersuchung nicht ausreichend Cyclosporin verfügbar war und man sich deswegen entscheiden mußte, es entweder nur einer begrenzten Anzahl von Patienten oder aber Patienten für eine begrenzte Zeit zu verabreichen. Um die bessere Alternative auswählen zu können, sollte im Rahmen einer begrenzten, kontrollierten Studie der Erfolg einer nach 3 Monaten postoperativ durchgeführten Konversion untersucht werden. Diese verlief nur in 2 Fällen komplikationslos, 3 Patienten verloren ihr Transplantat und bei den anderen 4 traten im Zusammenhang mit der Konversion akute - jedoch noch beherrschbare - Abstoßungskrisen auf. Wegen des eindeutig schlechteren Verlaufes (69 % 1-Jahres-Transplantat-Überleben) unter der Umstellungsthe-

...

rapie im Vergleich zur Kontrollgruppe, die weiterhin CyA erhalten hatte (89 % 1-Jahres-Transplantatüberleben), wurde beschlossen, die Konversionsstudie abzubrechen und allen Patienten Cyclosporin zu verabreichen - zumal mittlerweile genügend zur Verfügung gestellt wurde.

Diese schlechten Ergebnisse stehen teilweise im Gegensatz zu der Erfahrung, die beispielsweise in Oxford am dortigen Transplantationszentrum gemacht worden war (22): Von 14 Patienten, die ebenfalls nach 3 Monaten umgestellt wurden, zeigten 11 eine langfristig gute Nierenfunktion. Jedoch verloren auch hier 3 Patienten ihr Transplantat wegen unbeherrschbarer Abstoßungskrisen.

Es ist noch offen, ob diese Fälle (wie auch unsere Transplantatverluste) eventuell durch einen anderen Umstellungsmodus hätten verhindert werden können: So z. B. durch Konversion an späterem Zeitpunkt, durch eine vielleicht längerdauernde Überlappungsphase der beiden Medikamente oder unter dem Schutz der kurzfristigen Gabe eines zusätzlichen dritten Medikamentes. Hierbei bleibt jedoch - vor allem bei den beiden zuletzt angeführten Möglichkeiten - zu bedenken, daß immer mit der Gefahr einer drohenden Über-Immunsuppression und ihren Folgen (Infekte, Malignome etc.) gerechnet werden muß.

Sieht man die nicht ermutigenden Resultate unter diesem zusätzlichen Aspekt, so kann davon ausgegangen werden, daß für eine Konversion von Cyclosporin auf Azathioprin aus nicht-medizinischen

...

Gründen zur Zeit keine Indikation gegeben ist.

Etwas anders ist die Situation bei Patienten mit anhaltenden oder immer wieder neu auftretenden und schweren Abstoßungskrisen, also unserer zweiten Gruppe der sogenannten "high-responder". Von den 11 Patienten, die dazu gehörten, war zwar in 7 Fällen der Konversion kein Erfolg beschieden, jedoch erreichten wir beim restlichen Drittel (4 Patienten) einen Rückgang der Abstoßungen und eine dauerhafte Besserung der Transplantatfunktion.
Obwohl diese auf den ersten Blick ein schlechtes Ergebnis zu sein scheint, bleibt zu bedenken, daß vielleicht ohne Umstellung auch in diesen 4 Fällen ein Transplantatverlust hätte hingenommen werden müssen.
Außerdem handelt es sich bei den irreversiblen Abstoßungen in einem Fall um eine sicher humoral-vaskuläre Form, die ja leider immer noch zu den "malignen" und deswegen nicht erfolgreich therapierbaren zählt.

Es wäre auch denkbar, daß in den übrigen Fällen eventuell die Konversion zu einem früheren Zeitpunkt mit noch geringer Schädigung der Transplantate eher zu einer Verbesserung der Nierenfunktion geführt hätte. Doch verhielt man sich aufgrund der oben erwähnten Erfahrungen eher zurückhaltend und versuchte erst sämtliche andere Möglichkeiten.

...

War die Konversion unumgänglich, wurde sie bei fast allen Patienten dieser Gruppe unter dem Schutz einer zusätzlichen Anti-Abstoßungs-Therapie mit ALG/ATG durchgeführt. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von R.M.Ferguson (18), der in Minnesota nach einem sehr ähnlichen Schema konvertierte und beinahe gleiche Resultate aufweist, beobachteten wir dabei aber keine signifikant erhöhte Infektionsrate.
Obwohl also die Ergebnisse in dieser schwer zu behandelnden Gruppe insgesamt eher enttäuschen, geben sie dennoch Anlaß, die Konversion bei Patienten mit schlechter immunologischer Prognose als Therapiemöglichkeit in Betracht zu ziehen.

In der dritten und letzten Gruppe schließlich, bei Patienten mit Cyclosporin bedingter Nephrotoxizität, sind unsere Erfahrungen in den vorliegenden 3 Fällen leider nicht repräsentativ genug, wenn auch die Konversion bei 2 zur sofortigen Verbesserung der Nierenfunktion führte.
Die geringe Zahl von Patienten mit unbeherrschbarer Nephrotoxizität hat ihre Ursache hauptsächlich darin, daß diese Nebenwirkung meist dosisabhängig ist und sie deshalb bei schrittweiser Reduktion in fast allen Fällen verschwindet. Nur bei wenigen bleibt es unter Zurücknahme der Medikation auf minimale Erhaltungsdosen (weniger als 5mg/kgKG/Tag) bei einer progredienten Nierenfunktionsstörung.

...

Dann sollte erst das Vorhandensein einer latenten Abstoßung, einer Arterienstenose oder einer zusätzlichen Therapie mit anderen Nephrotoxinen ausgeschlossen sein, bevor eine Konversionsbehandlung erwogen wird. So fordert beispielsweise S. M. Flechner (20) folgende Voraussetzungen:

- Zunehmende Nierenfunktionsstörung über mehrere Wochen (Serum-Kreatinin>4 mg%)
- CyA-Serumspiegel<100 ng/ml
- Klinisch und bioptisch Ausschluß einer Abstoßung
- Fehlen einer akuten Infektion
- Leukozyten>4.000/ 1, Thrombozyten>100.000/ 1

Mit diesen Voraussetzungen wurden in Houston 10 Patienten konvertiert, wobei bei 8 tatsächlich eine Verbesserung der Nierenfunktion (Kreatininabfall um durchschnittlich 2,5 mg%) resultierte.

Noch eindeutigere Ergebnisse zeigt die Minnesota-Gruppe (12), wo ähnliche Voraussetzungen erfüllt sein mußten: Hier fiel das Serum-Kreatinin bei 27 von 28 Patienten (95 %) nach Konversion durchschnittlich von 4,8 mg% auf 2,4 mg% signifikant ab. Außerdem traten im Rahmen der Umstellung bedeutend weniger Abstossungskrisen auf, als erwartet worden war.

Nach den vorliegenden Untersuchungen läßt sich also folgendes annehmen:

Wenn bei ansonsten komplikationslosem postoperativem Verlauf ohne Vorhandensein einer Abstoßungskrise eine eingeschränkte

Transplantatfunktion trotz Reduktion der CyA-Dosis sich nicht bessert und Kriterien für eine nephrotoxische Wirkung vorliegen, verspricht ein Konversionsversuch durchaus Aussicht auf Erfolg. Die Betonung liegt jedoch darauf, daß auf jeden Fall zuvor die Cyclosporin-Medikation anhand laufender Kontrolle der Blutspiegel-Werte reduziert werden muß. Diese Untersuchung wird immer mehr zu einer Routinemethode und auch der Nachweis einer bestehenden Nephrotoxizität in der Nierenbiopsie gewinnt an Sicherheit und Aussagekraft. Deshalb ist zu erwarten, daß den wenigen Patienten mit therapieresistenter Nierenschädigung unter Cyclosporin-Therapie durch die Konversion auf Azathioporin bei exakter Indikationsstellung wirksam geholfen werden kann.

III. Klinische Nebenwirkungen und Dosierung von Cyclosporin

Bereits bei den ersten toxikologischen Studien (48), in denen Cyclosporin im Tierversuch getestet wurde, fanden sich Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen, deren potentielles Auftreten in der klinischen Prüfung dann großenteils bestätigt werden konnte. Sie sind von anderer Art als die der bis dahin bekannten Immunsuppressiva und deshalb gibt es über Fragestellungen wie beispielsweise Dosisabhängigkeit, Langzeitnebenwirkungen oder Behandlungsmöglichkeiten noch keine einheitlichen und von allen Zentren akzeptierten Anschauungen.

Im Folgenden sollen deshalb die in unserer Studie aufgetretenen Nebenwirkungen kurz diskutiert werden:

- Nephrotoxizität

Nach den ersten unter CyA durchgeführten Nierentransplantationen in Cambridge beschrieb R.Calne (8) bereits die dabei aufgetretene nephrotoxische Wirkung des Medikamentes. Seither wurde in mehreren Veröffentlichungen immer wieder darauf hingewiesen, ohne daß sich jedoch eine plausible Erklärung für die Ursache der Tubuluszellschädigung finden ließ (siehe auch D.I.2.).
Auch bei unseren Patienten liegt der durchschnittliche Serumkreatininwert nach Transplantation unter CyA-Therapie höher als unter konventioneller Therapie. Da er jedoch im Verlauf der ersten 12 Monate parallel zur Cyclosporin-Reduktion sinkt und

...

nach 1 Jahr vergleichbar mit dem der Azathioprin-Gruppe ist, kann man annehmen, daß die Nephrotoxizität eine dosisabhängige Nebenwirkung darstellt.
Bis vor einiger Zeit wurde jedoch das zu Beginn noch erhöhte Kreatinin in Kauf genommen, weil man der Meinung war, das Ausbleiben schwerer Abstoßungskrisen unter höheren CyA-Dosen würde den Nachteil einer nicht optimalen Transplantatfunktion wieder wettmachen. (31).
Diese Haltung hat sich aber in jüngster Zeit dahingehend geändert, daß bereits in den ersten Wochen nach Transplantation die tägliche Cyclosporin-Gabe recht rasch reduziert wird. In Europa propagierte dies vor allem G.Thiel (54) und er konnte tatsächlich eine verbesserte Nierenfunktion ohne Auftreten schwerer Abstoßungen verzeichnen.

Dazu waren zwei entscheidende Voraussetzungen notwendig:
Zum einen mußte eine Methode gefunden werden, den tatsächlichen Cyclosporin-Gehalt im Blut messen zu können, und zum anderen war die Kenntnis darüber erforderlich, welche Menge des Medikamentes verabreicht werden muß, um bei ausreichendem immunsuppressivem Schutz nur minimale Nebenwirkungen zu provozieren.
Während die genaue Messung der Serum- bzw. Vollblut-Spiegel von Sandoz (15, 57) entwickelt wurde, zeigte sich, daß, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern, bedeutend niedrigere Spiegel vorhanden sein mußten, als früher noch angenommen

...

wurde. So kann man im Moment davon ausgehen, daß im Steady-State Serumspiegel von 50-200 ng/ml oder Vollblut-Spiegel von 200-800 ng/ml wahrscheinlich die günstigste Erhaltungsdosis zur Immunsuppression darstellen.
Wird unter ständiger Kontrolle dieser Werte das Medikament verabreicht, so läßt sich die Inzidenz der Nephrotoxizität entscheidend verringern. Bunzendahl (7) beispielsweise zeigte, daß vorübergehende Kreatinin-Anstiege bei Fehlen von Abstossungszeichen und hohen Cyclosporin-Spiegeln bei 30 % aller Patienten auftraten. Da sie auf eine Verminderung der Dosis gut ansprachen, ist fast sicher, daß es sich um eine Medikamenten-induzierte Nephrotoxizität handelt.

Während das bis jetzt gesagte in erster Linie für Transplantate mit primär guter Diurese gilt, zeigt sich ein weiterer Aspekt bei Patienten mit ATN-Nieren.
Bei fehlender Diurese war es anfänglich besonders schwer, zwischen prolongiertem Ischämieschaden, Cyclosporin-Nephrotoxizität und dem Auftreten von Abstoßungskrisen zu unterscheiden.
So wurde beispielsweise noch in der ersten Veröffentlichung (50) über die Europäische Multicenter-Studie auf die genaue Angabe der Inzidenz von Nephrotoxizität verzichtet wegen der Schwierigkeit, sie von Abstoßungen zu differenzieren. Auch W.Land (32) wies darauf hin, daß unter Cyclosporin-Therapie ein frühes Erkennen von Abstoßungskrisen - besonders bei ATN-Nieren - erschwert ist, weil die "klassische" Symptomatik ganz oder teilweise vermißt wird.

Deshalb ist eine genaue Messung der Serum-Spiegel bei Patienten mit primär nicht funktionierenden Transplantaten besonders wichtig. Denn gerade in diesen Fällen wäre es sehr ungünstig, eine bereits bestehende ischämische Schädigung noch durch eine zusätzlich überhöhte CyA-Dosis zu erschweren.
Daß dies in der Praxis nur schwer zu vermeiden ist, zeigen unsere Ergebnisse: Sowohl die notwendige längere Dialysedauer als auch die höheren Kreatininwerte der ersten 6 Monate bei ATN-Patienten unter CyA-Therapie im Vergleich zu ATN-Patienten der Kontrollgruppe zeigen die Schwierigkeit der Therapie.

Die Unterscheidung zwischen Nephrotoxizität und Abstoßung ist jedoch nicht nur bei Patienten mit primär oligurischen Nieren schwierig, sondern auch bei solchen mit gut funktionierenden Transplantaten. Obwohl es keine pathognomonischen klinischen oder laborchemischen Parameter für eines von beiden gibt, wird versucht, Differenzierungsmöglichkeiten zu finden. So stellt beispielsweise S.M.Flechner (21) einige Kriterien zusammen, die gehäuft bei Abstoßungskrisen bzw. nachgewiesener Nephrotoxizität auftreten sollen (Tabelle 18):
Es wird oft beobachtet, daß bei einer Abstoßung das Kreatinin schneller ansteigt und auch höhere Werte erreicht als bei einer Transplantatschädigung durch CyA. Nach dem über optimale Cyclosporin-Spiegel gesagten ist ebenfalls einsichtig, daß eine Grenze bei 200 ng/ml liegt und bei höheren Werten nephrotoxische Wirkung angenommen werden muß.

...

Ob jedoch eine zeitliche Häufung (vor oder nach 30 Tagen) angegeben werden kann, erscheint eher fragwürdig, denn gerade in den ersten postoperativen Tagen und Wochen ist die Unterscheidung besonders schwierig, weil der notwendige CyA-Spiegel zur Erzielung optimaler Immunsuppression auch individuell etwas variiert.

Parameter	Abstoßung	Nephrotoxizität
Dauer d. Krea-Anstiegs	3 - 4 Tage	5 - 7 Tage
Zunahme d.Kreatinin um	> 25 %	≧ 25 %
Auftreten d. Anstiegs	< 30. pop. Tag	> 30. pop. Tag
CyA-Spiegel	< 200 ng/ml	> 200 ng/ml
Biopsie	Schweres zelluläres Infiltrat	unauffällig

Tabelle 18: Nephrotoxizität versus Abstoßung
(Übersetzt nach S.M. Flechner)

Dagegen stellt die Biopsie ein wesentliches Hilfsmittel dar: Das Fehlen von zellulären Infiltraten und - darüber hinausgehend - gewisse CyA-spezifische Veränderungen lassen oft den Rückschluß auf eine medikamentöse Schädigung des Transplantates zu. So ist Mihatsch (38) der Meinung, daß von den bereits früher genannten, unter CyA-Therapie zu beobachtenden morphologischen Veränderungen der Transplantatniere insbesondere Riesen-Mitochondrien und Vakuo-

...

lisierung der Tubulusepithel-Lysosomen im Vordergrund stehen und ihnen auch eine spezifische Bedeutung zukommt. Interessant und gleichzeitig etwas verwirrend an seinen Beobachtungen ist jedoch, daß Megamitochondrien und/oder Vakuolen auch unter therapeutischen CyA-Spiegeln auftreten können, wenn nämlich klinische Abstoßungszeichen vorliegen. Ob dies dahingehend gedeutet werden kann, daß die Cyclosporin-abhängige Nephrotoxizität bei gleichzeitigem Vorhandensein von anderen schädigenden Einflüssen (Abstoßung, Vaskulopathie, Ischämieschaden etc.) eher zum Tragen kommt, ist deshalb noch offen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Cyclosporin nierenspezifische Veränderungen verursachen kann, das Ausmaß dieser Schädigung jedoch dosisabhängig ist. Unter Kontrolle der Serum-Spiegel, die zwischen 100 - 200 ng/ml liegen sollten, und mit Hilfe der Nierenbiopsie läßt sich diese Nebenwirkung u.U. dokumentieren und auch in bestimmten Grenzen halten. Von entscheidender Bedeutung gerade bei Patienten mit erschwertem postoperativem Verlauf (wie beispielsweise ATN-Nieren) ist deshalb eine flexible und exakt an den jeweiligen Bedarf angepaßte Cyclosporin-Dosierung.

- Hepatotoxizität

Parallel zur nephrotoxischen Wirkung von Cyclosporin wird immer wieder über Leberschädigungen nach Nierentransplantation berichtet:

...

In der "Canadian Transplant Study" (33) waren bei 4 % der Patienten die Transaminasen erhöht und in der "European Multicenter Study" (50) trat in 20 % eine Erhöhung des Serum-Bilirubinspiegels über 30 µmol/l auf. Andere Zentren (29, 52) verzeichnen sogar eine Inzidenz der Hyperbilirubinämie von 30 bis 100 %. Interessant ist hier wiederum, daß eine hepatotoxische Wirkung immer mit CyA-Vollblut-Spiegeln von mehr als 700 ng/ml einherging und sich die Leberwerte im Verlauf der Dosisreduktion rasch normalisierten. So haben bei unseren Cyclosporin-Patienten 1 Monat nach Transplantation etwa die Hälfte erhöhte Serum-Bilirubinwerte (Kontrollgruppe 12 %), während es nach 6 Monaten nur noch 17 % (13 %) sind. Der anfängliche Bilirubinanstieg tritt sowohl bei Patienten mit präexistierender Hepatopathie als auch bei solchen mit normaler Leberfunktion vor Transplantation auf und er geht auch in beiden Gruppen gleich rasch - parallel zur Dosisreduktion - zurück. Es kann allerdings leider nichts über einen Zusammenhang mit unseren CyA-Serumspiegeln ausgesagt werden, weil deren Bestimmung anfänglich noch zu unregelmäßig erfolgte.
B. Ryffel (48) beobachtete in seinen toxikologischen Studien zentroazinäre Verfettung der Hepatozyten mit vereinzelten Nekrosen unter CyClosporintherapie. Dies ist allerdings schwer verwertbar, weil die morphologischen Veränderungen zum einen nur bei Ratten, aber nicht bei anderen Versuchstieren auftraten, und er zum anderen Dosen von 36 mg/kgKG applizierte, was die in der Klinik verwendeten Dosen um mehr als das Doppelte übersteigt.

...

R.S.C. Rodger (47), der den Zusammenhang zwischen Cyclosporin und Leberfunktion bei klinischen Nierentransplantationen untersuchte, fand in Leberbiopsien nur minimale entzündliche Infiltrate, und dies bestätigt, daß zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nichts über die Morphologie einer eventuellen Leberzellschädigung ausgesagt werden kann. Allerdings bekräftigt er wie auch R.M. Ferguson (17) die Dosisabhängigkeit der Hyperbilirubinämie. Dies spricht wiederum gegen seine Vermutung, die Leberdysfunktion könnte eventuell auf interkurrente bakterielle oder virale Infekte zurückzuführen sein, wenn auch im Einzelnen ein möglicher Zusammenhang ausgeschlossen sein sollte.
Unklar ist auch, warum in erster Linie das Bilirubin ansteigt, und die Transaminasen wie auch die alkalische Phosphatase nur geringe Veränderungen zeigen. Die in Einzelfällen beobachtete Erhöhung der aP könnte allenfalls dadurch erklärt werden, daß das Enzym auch in den proximalen Tubuluszellen der Niere vorkommt und bei einer Zellschädigung durch Abstoßungsreaktionen oder sogar durch Cyclosporin direkt vermehrt freigesetzt wird (35).

Ob die biliäre Cyclosporin-Elimination durch kompetitive Hemmung die Bilirubinausscheidung in der Leber vermindert, oder ob dies vielleicht sogar umgekehrt der Fall sein könnte und sich deswegen CyA trotz niedriger Dosierung anreichert, ist ebenfalls reine Spekulation (27). Für die klinische Anwendung ist im Augenblick deshalb wichtig, daß die immer wieder auftretende Einschrän-

...

kung der Leberfunktion dosisabhängig und voll reversibel ist. Damit wird die Hepatotoxizität von CyA auch bei Nierentransplantationen - im Gegensatz zu Herztransplantationen, wo man im Augenblick noch höhere Dosierungen anwendet - kaum die therapeutische Anwendbarkeit einschränken.

- Weitere Nebenwirkungen

Noch relativ wenig kann ausgesagt werden über die Inzidenz von INFEKTIONEN unter Cyclosporintherapie im Vergleich zu konventioneller Behandlung. Dies liegt unter anderem an der Schwierigkeit, jede - auch klinisch nicht manifeste - Infektion zu erfassen, und auch an den verschiedenen Umständen, unter denen sie auftreten können:
Ob beispielsweise ein Infektionsereignis im Rahmen einer Abstossungstherapie auch bei komplikationslosem Verlauf eingetreten wäre, oder welche Rolle die Corticoid-Therapie in diesem Zusammenhang spielt, läßt sich meist nicht genau feststellen.
Beobachtet man nur die klinisch manifesten und schweren Infektionen, so sind sie bei 16 % (8 % bakterielle, 6 % Virus- und 2 % Pilzinfektionen) unserer Patienten aufgetreten. Obwohl sich in der Kontrollgruppe wegen fehlender exakter Dokumentation keine genauen Vergleichszahlen erheben lassen, hat man insgesamt den Eindruck, daß es bei den mit Cyclosporin behandelten Patienten weniger oft zu einer schweren Infektion gekommen ist. Diese Be-

...

obachtung, auf die W. Land (32) bereits hinwies, haben auch einige andere Zentren (24, 45) gemacht. Ob die angeführte Abnahme der Inzidenz viraler Infekte hierbei eine Rolle spielt, ist unklar. Es scheint jedenfalls durch den selektiven Einfluß von Cyclosporin auf T-Lymphozyten und damit der fehlenden Beeinträchtigung des humoralen Abwehrsystems eine etwas bessere Abwehrlage des Organismus vorzuliegen als unter konventioneller Immunsuppression.
Die angeführte Tendenz bleibt aber nicht unwidersprochen, denn andere Arbeitsgruppen (7, 33) verzeichnen eine gleiche oder sogar erhöhte Inzidenz von Infektionen gegenüber der Azathioprin-Therapie. Auch bei der Europäischen Multicenter-Studie (50) ist sie in beiden Patienten-Kollektiven gleich hoch. Unabhängig von diesen unterschiedlichen Ergebnissen bleibt das Auftreten von Infektionen unter immunsuppressiver Therapie eine schwerwiegende Komplikation, die in nicht wenigen Fällen zum Unterbrechen des Behandlungsschemas zwingt und deshalb immer wieder einmal den Transplantatverlust oder sogar Tod eines Patienten zur Folge haben kann.

Demgegenüber hat sich die Situation im Hinblick auf die Entstehung von NEOPLASIEN unter immunsuppressiver Therapie grundlegend geändert. Während dies früher eine nicht seltene Komplikation von Organtransplantationen darstellte, werden sie unter Cyclosporin-Therapie kaum mehr beobachtet.

...

Lymphome, deren Auftreten besonders gefürchtet ist, mußten zwar bei den ersten CyA-Patienten noch einige Male diagnostiziert werden (3, 9), doch ist dies auf die anfänglich sehr hohen Dosierungen oder teilweise verwendeten Kombinationen von Immunsuppressiva zurückzuführen. Bei den bis zum Frühjahr 1983 weltweit mit Cyclosporin behandelten 1800 Nierentransplantat-Empfängern traten jedenfalls nur in 0,4 % Lymphome auf, was deutlich unter der Gesamtinzidenz bei konventioneller Immunsuppression liegt (16).
Auch in unserer Studie wurde bis jetzt kein einziger Fall eines Lymphoms oder einer anderen Neubildung beobachtet, wenn auch nicht vernachlässigt werden darf, daß Langzeit-Ergebnisse noch ausstehen. Deshalb wird diese Frage endgültig erst in einigen Jahren, wenn auch andere Zentren über längere Erfahrung mit dem Medikament verfügen, diskutiert werden können.

Als Cyclosporin-spezifische Nebenwirkungen wurden bereits vom Hersteller HIRSUITISMUS, TREMOR und ZAHNFLEISCH-HYPERTROPHIE genannt (48).
Zwei Drittel unserer Patienten entwickelten eine gesteigerte Körperbehaarung. Während nicht weiter differenziert wurde, in welchen Regionen dieses Wachstum besonders stark ausgeprägt war, konnte beobachtet werden, daß sowohl Männer wie auch Frauen und Kinder davon betroffen waren. Die Kanadische Studie (33), die einen stärkeren Haarwuchs speziell an Armen, Gesicht und Augen-

brauen erwähnt, spricht deshalb eher von Hypertrichosis und nicht von Hirsuitismus, was ja eine vermehrte Behaarung von männlichen Typ bedeuten würde. Der Grund für den gesteigerten Haarwuchs ist unbekannt, aber er ist meist kosmetisch akzeptabel und eine Behandlung erfolgte, wenn erforderlich, symptomatisch.
Zahnfleischhypertrophie als Folge einer chronisch entzündlichen Gingivitis entwickelte ein Drittel unserer Patienten. Sie scheint bei Kindern häufiger und schwerer zu sein als bei Erwachsenen, läßt sich aber, da schlechte Mundhygiene und Zahnerkrankungen begünstigend wirken, am wirkungsvollsten vorbeugend mit guter Mundpflege behandeln.

Ein unterschiedlich starker Tremor der Finger und Hände trat bei etwa der Hälfte unserer Patienten auf. Er ging meist mit der Dosisreduktion zurück und verschwand bei fast allen nach einigen Monaten. Diese Dosisabhängigkeit gilt auch für Hypertrichosis und Zahnfleischhypertrophie, denn mit zunehmender Dauer der Cyclosporin-Behandlung und damit erfolgter Abnahme der notwendigen Medikation litten immer weniger Patienten darunter.

Bezüglich des Auftretens von STEROIDNEBENWIRKUNGEN kann bereits jetzt gesagt werden, daß die Anwendung von Cyclosporin einen entscheidenden Fortschritt in der immunsuppressiven Therapie darstellt. Da nämlich die begleitenden Steroid-Dosen sehr nied-

...

rig gehalten werden können, tritt beispielsweise ein Cushing-ähnliches Erscheinungsbild bedeutend seltener auf als unter konventioneller Therapie. Während es dabei noch in mehr als 50 % der Fälle dazu kam, sind von unseren Cyclosporin-behandelten Patienten nur etwa ein Drittel davon betroffen. Andere Komplikationen der Steroid-Therapie wie z.B. aseptisch Hüftkopfnekrosen, Entwicklung eines Diabetes mellitus oder gastrointestinaler Ulcera traten gar nicht oder nur äußerst selten auf. Es kommt also durch die mögliche Verringerung der Steroid-Medikation auf etwa ein Fünftel der früher üblichen Erhaltungsdosen zu bedeutend weniger Nebenwirkungen, was in der Führung der Patienten - gerade im Hinblick auf die besondere Bedeutung der Steroidschäden - eine wesentliche Erleichterung darstellt.

Obwohl Cyclosporin im Tierversuch keine TERATOGENITÄT nachgewiesen werden konnte (48), kann über die Auswirkung auf menschliche Foeten noch nichts ausgesagt werden. Es sind zwar vereinzelt Schwangerschaften unter CyA-Therapie ausgetragen worden (34), aber die hierbei gemachten Erfahrungen sind für eine verläßliche Wertung noch nicht ausreichend.

Insgesamt ist zu bemerken, daß die in unserer Studie aufgetretenen Nebenwirkungen im wesentlichen mit den von anderen Zentren gemachten Beobachtungen übereinstimmen und sich keine neuen Aspekte ergeben.

...

Positiv ist zwar, daß sich die erheblichen unerwünschten Wirkungen von Azathioprin vermeiden lassen, doch verursachen dafür die Cyclosporin-spezifischen Nebenwirkungen im klinischen Alltag teilweise recht erhebliche Probleme. Besonders die Nephrotoxizität stellt noch eine erschwerende Komponente dar, wenn sie auch in Zukunft aus den genannten Gründen leichter zu vermeiden sein dürfte.

Abzuwarten bleibt jedoch insgesamt, welchen Stellenwert die einzelnen Nebenwirkungen im Verlauf von Langzeitbeobachtungen erhalten werden und ob vielleicht gar neue hinzukommen, mit deren Auftreten jetzt noch nicht gerechnet wird. Erst unter diesen Voraussetzungen darf eine gültige Wertung der immunsuppressiven Anwendbarkeit von Cyclosporin vorgenommen werden.

...

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob nach klinischen Nierentransplantationen eine Kombinationstherapie von Cyclosporin und geringen Steroid-Dosen bessere Ergebnisse zur Folge hat als die "konventionelle" Basisimmunsuppression mit Azathioprin. Dabei wurde einer konsekutiven Reihe (ohne Ausschlußkriterien) von 134 mit Cyclosporin behandelten Transplantatempfängern ein historisches Kollektiv von 88 Azathioprin-Patienten gegenübergestellt.
Unter Cyclosporin-Therapie konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

1. Sowohl nach Erst- als auch nach Mehrfach-Transplantationen wird die Transplantatüberlebenszeit entscheidend verbessert (Gesamt-1-Jahres-Transplantatüberleben in der CyA-Gruppe 69 %, in der Azathioprin-Gruppe 50 %).

2. Das Patientenüberleben ist vergleichbar mit dem der Kontrollgruppe.

3. Die Inzidenz primär nicht funktionierender (ATN-)Nierentransplantate ist nicht höher als unter Azathioprin-Therapie, jedoch wird im Durchschnitt die postoperativ notwendige Dialysezeit verlängert. Patienten mit ATN-Nieren haben in beiden Gruppen eine insgesamt schlechtere Prognose als solche mit

...

primär funktionierenden Transplantaten.

4. In unserer Untersuchung scheint unter CyA-Therapie die HLA-AB-Typisierung keinen und die HLA-DR-Typisierung nur einen geringen Einfluß auf das Transplantatüberleben zu haben. Ebenso kann die früher noch vermutete Abhängigkeit der Transplantationsergebnisse von der Anzahl präoperativ verabreichter Blut-Transfusionen nicht bestätigt werden.

5. Die nach unserem Schema durchgeführte Konversion von der Cyclosporin- auf eine Azathioprin-Therapie empfiehlt sich nur bei Vorliegen klinisch zwingender Gründe (z.B. unbehandelbare CyA-Nephrotoxizität, nicht beherrschbare Abstoßungskrisen) und sollte wegen der insgesamt schlechten Erfahrung zurückhaltend und vorsichtig erfolgen.

6. Die im wesentlichen auftretenden Nebenwirkungen sind Nephro- und Hepatotoxizität, Hirsuitismus, Tremor und Zahnfleischhypertrophie. Da die Inzidenz und Schwere in allen Fällen dosisabhängig ist, haben sie meist nur in der unmittelbar postoperativen Zeit größere Bedeutung und verschwinden im Verlauf der CyA-Reduktion.
   Bis jetzt traten keine Lymphome oder sonstigen malignen Neoplasien auf und die Inzidenz steroidbedingter Nebenwirkungen ist wegen der "low-dose"-Therapie eindeutig vermindert.

...

Insgesamt bleibt trotz einer deutlichen Verbesserung der Ergebnisse zu bedenken, daß es sich in der vorliegenden Arbeit nur um Untersuchungen über den Verlauf des ersten Jahres nach Transplantation handelt. Auch in der sonstigen Literatur gibt es noch wenig Erfahrungen zur Anwendung von Cyclosporin über eine längere Zeit und es kann deshalb nichts über Spätergebnisse ausgesagt werden.

Obwohl eine zunehmende Sicherheit in der klinischen Anwendung des Medikamentes zwar eine weitere Verbesserung der Ergebnisse zur Folge haben könnte, sollte deshalb zur endgültigen Wertung des neuen Immunsuppressivums wegen der fehlenden Langzeiterfahrungen die Durchführung ergänzender Untersuchungen abgewartet werden.

F. LITERATUR-VERZEICHNIS

1. Albert E.:
Histokompatibilitätstestung und ihre klinische Relevanz.
In: R.Pichlmayr, Transplantationschirurgie, Springer-Verlag 1981

2. Beveridge T.:
Überblick über klinische Studien mit Cyclosporin A bei Nierentransplantation - Praktische Aspekte der immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporin A bei Nierentransplantation
Symposion der Medizinischen Hochschule Hannover, 1983

3. Bird A.G.:
Cyclosporin A, Lymphomata and Ebstein-Barr-Virus
In: Cyclosporin A (White D.J.G.), Elsevier Biomedical Press, Amsterdam-New York-Oxford, 1982, 307

4. Borel J.F., Feurer C., Gubler H.U., Stähelin H.:
Biological effects of Cyclosporin A: a new antilymphocytic agent.
Agents Actions 6, 1976, 486

5. Borel J.F.:
The history of Cyclosporin A and its significance
In: Cyclosporin A (White D.J.G.), Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, New York-Oxford, 1982, 5ff

6. Borel J.F.:
Wirkungsmechanismen von Cyclosporin A
Symposion der Medizinischen Hochschule Hannover, 1983

...

7. Bunzendahl H., Wonigeit K., Lempnauer J., et al.:
Cyclosporine and Steroids; Effects on the Clinical Course After Renal Allotransplantation
Transpl.Proc., Vol.XV, No.4, Suppl. 1 (Dec), 1983

8. Calne R.Y., White D.J.G., Thiru S., et al.:
Cyclosporine A in Patients Receiving Renal Allografts from Cadaver Donors.
Lancet ii, 1323 - 1327, 1978

9. Calne R.Y., Rolles K., White D.J.G. et al.:
Cyclosporin A Initially as the Only Immunosuppressant in 34 Recipients of Cadaveric Organs: 32 Kidneys, 2 Pancreases and 2 Livers.
Lancet ii, 1033 - 1036, 1979

10. Calne R.Y., White D.J.G., Evans D.B.:
Cyclosporin A in Cadaveric Organ Transplantation.
Br. Med. J., 282 : 934, 1981

11. Calne R.Y., White D.J.G., Evans D.B., et al:
Three Years Experience With Cyclosporin A in Clinical Cadaveric Kidney Transplantation.
In: Cyclosporin A (White D.J.G.), Elsevier Biomedical Press, Amsterdam-New York-Oxford, 1982, 347ff

12. Canafax D.M., Sutherland D.E.R., Ascher N.L. et al.:
Cyclosporine Nephrotoxicity in Renal Allograft Recipients: Conversion to Azathioprine to Improve Renal Function.
Transpl. Proc., Vol XV, No. 4, Suppl. 1 (Dec) 1983, 2874

13. Castro L.A., Hillebrand G., Land W., et al.:
Cyclosporine in Patients with Oligoanuria after Cadaveric Kidney Transplantation
Transpl. Proc., Vol. XV, No.4, Suppl.1 (Dec) 1983, 2699

14. Devineni R., Keown P., Stiller C. et al.:
Transpl. Proc., Vol. XV, No. 4, Suppl.1 (Dec) 1983

15. Donatsch P., Abisch E., Homberger M., et al.
Immunoassay 2:19, 1981

16. Editorial:
Cyclosporine and Neoplasia
Lancet i, 1083, 1983

17. Ferguson R.M., Rynasciewicy J.J., Sutherland D.E.:
Cyclosporine A. in Renal Transplantation: A Prospective Randomized Trial.
Surgery 92:175, 1982

18. Ferguson R.M., Rynasciewicy J.J., Najarian J.S.:
The Role of Alternate Day Cyclosporine Therapy in the Management of Chronic Nephrotoxicity Following "Renal Transplantation".
Transpl. Proc. 15:480, 1983

19. Festenstein H., et al.:
Influence of HLA-matching and Blood Transfusion on Outcome of 502
London Transplant Group Renal-Graft Recipients.
Lancet i, 157-161, 1976

20. Flechner S.M., van Buren C.T., Kerman R., et al.:
The Effect of Conversion From Cyclosporine to Azathioprine Immunosuppression for Intractable Nephrotoxicity
Transpl. Proc., Vol.XV, No. 4, Suppl. 1 (Dec) 1983

21. Flechner S.M., van Buren C.T., Kerman R., et al.:
The Nephrotoxicity of Cyclosporine in Renal Transplant Recipients.
Transpl. Proc., Vol.XV, No. 4, Suppl. 1 (Dec) 1983

22. French M.E., Thompson J.F., Hunniselt A.G.W., et al.:
Impaired Function of Renal Allografts During Treatment With Cyclosporin-A: Nephrotoxicity or Rejection?
Transpl. Proc., 15:485, 1983

23. Häyry P., Willebrand E.:
Practical Guidelines for Fine Needle Aspiration Biopsy of Human Renal Allografts
Annals of Clinical Research, 13:288, 1981

24. Hakala T.R., Starzl T.E., Rosenthal J.T., et al.:
Transpl. Proc., 15:438, 1983

25. Hall B.M., Tiller D.J., Sheil A.G.R.:
Cyclosporin A in Oliguric Renal Transplant Recipients.
Lancet ii, 876, 1981

26. Hammer C., Land W., Stadler J., et al.:
Lymphocyte Subclasses in Rejecting Kidney Grafts Detected by Monoclonal Antibodies.
Transpl. Proc., 15:356, 1983

27. Hows J.M., Palmer S., Want S., et al.:
Serum Levels of Cyclosporin A and Nephrotoxicity in Bone Marrow Transplants
Lancet ii, 146, 1981

28. Klintmalm G.B.G., Iwatsuki S., et al.:
Nephrotoxicity of Cyclosporin A in Liver and Kidney Transplant Patients.
Lancet i, 470, 1981

29. Klintmalm G B.G., Iwatsuki S., Starzl T.E., et al.:
Cyclosporin A, Hepatotoxicity in 66 Renal Allograft Recipients.
Transplantation, 32:488, 1981

30. Keown P.A., Stiller C., Ulau R.A., et al.:
Use of Cyclosporin-A, Despite Renal Dysfunction.
N. Engl. J. Med., 305:227, 1981

31 Land W., et al.:
Cyclosporin A in Kombination mit kleinen Dosen von Methylprednisolon als immunsuppressive Basistherapie nach Nierentransplantation ohne Berücksichtigung von Ausschlußkriterien.
In: Transplantationszentrum München 1976 - 1982.

32. Land W., Castro L., Günther K., et al.:
Cadaveric Renal Transplantation with Cyclosporine: Experiences in 148 Patients at a Single Institution.
Transpl. Proc., Vol.XV, No. 4, Suppl. 1 (Dec) 1983, 2517

33. Laupacis A.:
Complications of Cyclosporine Therapy- A Comparison to Azathioprine
Transpl. Proc., Vol. XV, No.4, Suppl.1 (Dec) 1983, 2748

34. Lewis G.J.:
Successful Pregnancy in a Renal Transplant Recipient Taking Cyclosporin-A
Br. Med. J., 286:603, 1983

35. Loertscher R., Mihatsch M., Harder F.:
Effects of Cyclosporin A on Liver Function and Renal Tissue in Kidney Transplant Recipients.
Kidney Int., 23:292, 1983

36. Mihatsch M.J. Olivieri M., et al.:
Giant Mitochondria in Renal Tubular Cells and Cyclosporin A
Lancet i, 1162, 1981

37. Mihatsch M.J.:
Morphologie der Transplantatniere unter Cyclosporin-A-Therapie
Symposion der Medizinischen Hochschule Hannover, 1983

38. Mihatsch M.J., Thiel G., et al.:
Morphological Findings in Kidney Transplants After Treatment with Cyclosporine
Transpl.Proc., Vol.XV, No.4, Suppl.1 (Dec) 1983, 2821

39. Najarian J.S., Ferguson R.M., Sutherland D.E.R., et al.:
A Prospective Trial of the Efficiacy of Cyclosporine in Renal Transplantation at the University of Minnesota.
Transpl. Proc., 15:438, 1983

40. Opelz G., Terasaki P.I.:
Prolongation Effect of Blood Transfusions on Kidney Graft Survival
Transplantation, 22:380

41. Opelz G.:
Collaborative Transplant Study
Vorläufige Mitteilung an die beteiligten Zentren, 1984

42. Persijn G.G., Gabb B.W., Leuwen A., et al.:
Matching for HLA-antigens of A, B and DR Loci in Renal Transplantation by Eurotransplant
Lancet i, 1278, 1978

43. Persijn G.G., Cohen B., Landsbergen Q., et al.:
Retrospective and Prospective Studies on the Effect of Bloodtransfusions in Renal Transplantation in the Netherlands.
In Eurotransplant Report 1979

44. Petcher T.J., Weber H.P., Ruegger A.:
Crystal and Molecular Structure of an Idioderivate of the Cyclic
Undecapeptide Cyclosporin A
Helv. Chim. Acta 59, 1480-1488, 1976

45. Peterson P.K., Rynasciewicy J.J., Simmons R.L., et al.:
Decreased Incidence of Overt Cytomegalovirus Disease in Renal Allograft Recipients Receiving Cyclosporin-A.
Transpl. Proc., 15:457, 1983

46. Powles R.L., Barrett A.J., Clink H., et al.:
Cyclosporin A for the Treatment of Graft-Versus-Host Disease in Man
Lancet ii, 1327-1331, 1978

47. Rodger R.S.C., Turney J.H., Haines J., et al.:
Cyclosporine and Liver Function in Renal Allograft Recipients.
Transpl. Proc., Vol. XV, No.4, Suppl.1 (Dec) 1983, 2754

48. Ryffel B.:
Experimental Toxicological Studies with Cyclosporin A.
Cyclosporin A, (White D.J.G.), Elsevier Biomedical Press
Amsterdam - New York - Oxford, 1982

49. Sandoz Ltd, Basel, Switzerland:
Sandoz internal Document

50. Sandoz Ltd. Basel, Switzerland:
Cyclosporin A as a Sole Immunosuppressive Agent in Recipients of Kidney Allografts from Cadaver Donors (Preliminary Results)
Lancet ii, 57, 1982

51. Sells R A :
A Prospective Randomized Substitutive Trial of Cyclosporine as a Prophylactic Agent in Human Renal Transplant Rejection
Ist Int. Congress on Cyclosporine, Houston 1983

52. Starzl T.E., Weil R., Iwatsuki S., et al.:
The Use of Cyclosporin A and Prednison in Cadaver Kidney Transplantation.
Surg. Gynecol. Obstet., 151:4, 1980

53. Starzl T.E., Hakala T.R., Rosenthal J.S., et al.:
The Colorado-Pittsburgh Cadaveric Renal Transplantation Study with Cyclosporine.
Transplant Proc., Vol XV, No.4, Suppl.1, (Dec) 1983, 2459

54. Thiel G.:
Klinische Nebenwirkungen von Cyclosporin unter besonderer Berücksichtigung der Korrelation mit dem Blutspiegel.
Symposion der Medizinischen Hochschule Hannover, 1983

55. Thiel G., Offermann G., Pichlmayer R., Margreiter R., Land W., Raidt H.:
Übersicht über die bisherigen Ergebnisse der Cyclosporin-Therapie in den Zentren Basel, Berlin, Hannover, Innsbruck, München und Münster.
Symposion der Medizinischen Hochschule Hannover, 1983

56. Wagner H., Hardt C., Heeg K., et al.:
T-T-Cell Interactions During Cytotoxic T-Lymphocyte (CTL) Responses.
T-Cell Derived Helper Factor (Interleukin 2) as a Probe to Analyze CTL Responsiveness and Thymic Maturation of CTL Progenitors
Immunol. Review, 51:215-255, 1980

57. Wood A., Beveridge T.:
Pharmakokinetik von Cyclosporin A
Symposion der Medizinischen Hochschule Hannover, 1983

58. Wood A., Maurer W.:
Cyclosporin A/Renal Transplantation. European Multicentre Study, One Year Analysis.
Preliminary report to the participating centers, 1983

Ergebnisse der vorliegenden Dissertation gingen in folgende Veröffentlichungen ein:

Castro L.A., Hillebrand G., Land W., Schneider B., Günther K., Gurland H.J.:
Cyclosporine in Patients With Oligoanuria After Cadaveric Kidney Transplantation.
In: Transplantation Proceedings, Vol. XV No.4, Suppl.1, 1983, 2699 - 2701

Land W. Castro L.A. Hillebrand G. Günther K. Gokel J.M.:
Conversion Rejection Consequences by Changing the Immunosuppressive Therapy from Cyclosporine to Azathioprine After Kidney Transplantation.
In: Transplantation Proceedings, Vol. XV, No.4, Suppl.1, 1983, 2857 - 2860

Land W., Castro L.A., Günther K., et al:
Cadaveric Renal Transplantation with Cyclosporine: Experiences in 148 Patients at a Single Institution.
In: Transplantation Proceedings, Vol. XV, No.4, Suppl. 1, 1983, 2517 - 2522

Für die Überlassung des Themas bin ich Herrn Professor Dr. med. W. Land zu besonderem Dank verpflichtet.

Eine große Hilfe war mir die freundliche Unterstützung von Frau Ch. Schulz und Frau B. König am Transplantationszentrum.

Für die erfolgreiche Zusammenarbeit möchte ich mich auch beim Pflegepersonal und den Ärzten des Zentrums, insbesondere bei Herrn Dr. Illner, Dr. Hillebrand und Dr. Castro bedanken.

Nicht zuletzt danke ich den medizinisch-technischen Assistentinnen Frl. R. Spiegel, S. Nolting und E. Frohmann für ihre zahlreichen Hilfeleistungen.

L E B E N S L A U F

Am 18. Juni 1959 wurde ich als erstes Kind des Betriebsleiters Alfred Günther und seiner Ehefrau Luise, geb. Mayer, in Immenstadt/Allgäu, geboren.

Ich besuchte von 1965 bis 1969 die Volksschule in Martinszell und anschließend den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Allgäu-Gymnasiums in Kempten. Dort legte ich 1978 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1978 begann ich an der Ludwig-Maximilian-Universität München das Medizinstudium das ich im Mai 1985 mit dem Staatsexamen und mit der Approbation abschloß.

Seit Juni 1985 arbeite ich als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Traunstein.